

Gradu Amaierako Lana  
MEDIKUNTZAKO Gradua

## **Amniozentesia eta biloxka korionikoen biopsia**

Asoziatutako umeki galera portzentajea eta GIB, B eta C hepatitisaren duten haurdunen maneia. Errebisio bibliografikoa.

Egilea:  
Ainhoa Sudupe Urrutibeaskoa  
Zuzendaria:  
**Miren Arrue Gabilondo**

© 2022. Ainhoa Sudupe Urrutibeaskoa

## 0. AURKIBIDEA

LABURDURAK.....	IV
1.SARRERA.....	1
1.1 Indikazioak .....	1
1.2. Garaia .....	2
1.3. Alderdi teknikoak .....	3
1.3.1. Aurretiko baldintzak .....	3
1.3.2. Prozedura .....	4
1.3.3. Prozedura ondorengo zaintza .....	9
1.3.4. Azterketa genetikoa .....	9
1.4. Konplikazioak .....	10
1.4.1. Amniozentesia .....	11
1.4.1.1. Likido amniotiko galera .....	11
1.4.1.2. Banaketa korioamnionikoa .....	11
1.4.1.3. Fetuaren zuzeneko kaltea .....	12
1.4.1.4. Fetuaren zeharkako kaltea .....	12
1.4.1.5. Infekzioak, hesteetako bakterien inokulazioa eta transmisio bertikala .....	12
1.4.1.6. Zelulen hazkuntzaren hutsegitea .....	12
1.4.1.7. Mosaizismoa .....	13
1.4.1.8. Konplikazio obstetrikokoak .....	13
1.4.2. BKB .....	13
1.4.2.1. Diagnostikoan akatsak .....	13
1.4.2.2. Odol galera .....	14

1.4.2.3. Karenara mugatutako mosaizismoa .....	14
1.4.2.4. Lagina hartu ez izana .....	14
1.4.2.5. Haurdunaren zelulen kutsadura .....	14
1.4.2.6. Gorputz adarretako malformazioak eta hipogenesia oromandibularra .....	15
1.4.2.7. Fetutik-haurdunarenganako hemorragia .....	15
1.4.2.8. Infekzioa .....	15
1.4.2.9. Mintzen haustura .....	15
1.4.2.10. Besteak .....	16
1.5. GIB, B eta C hepatitis eta haurdunaldia .....	16
1.5.1. GIBa .....	16
1.5.2. B Hepatitis .....	16
1.5.3. C Hepatitis .....	17
1.6. ADN fetal askearen testa .....	18
2. HELBURUAK .....	19
3. MATERIALA ETA METODOAK .....	19
4. EMAITZAK .....	20
4.1. Amniozentesia eta BKB eta fetuaren heriotza .....	20
4.2. Amniozentesia edo BKB eta birusaren transmisioa GIB, B hepatitis edo C hepatitisaren birusa duten haurdunetan .....	25
4.2.1. GIB .....	26
4.2.2. B Hepatitis .....	29
4.2.2.1. Antibiralen erabilera .....	31
4.2.3. C Hepatitis .....	33
5. EZTABAIDA .....	34
5.1. Amniozentesia eta BKB eta fetuaren heriotza .....	34

5.2. Amniozentesia edo BKB eta birusaren transmisioa GIB, B hepatitis edo C hepatitisaren birusa duten haurdunetan .....	38
5.2.1. GIB .....	38
5.2.2. B hepatitis .....	39
5.2.3. C hepatitis .....	41
6. ONDORIOAK .....	41
7. BIBLIOGRAFIA .....	43

## LABURDURAK

- BKB: Biloxka korionikoen biopsia
- ADN: Azido desoxirribonukleikoa
- Rh: Rhesus faktorea
- RhD: Rhesus D antigenoa
- TB: Transmisio bertikala
- GIB: Giza Immunoeskasiaren Birusa
- BHB: B hepatitisaren birusa
- HBsAg: B hepatitis birusaren gainazaleko (“surface”) antigenoa
- HBeAg: B hepatitis birusaren e antigenoa
- CHB: C hepatitisaren birusa
- TA: Transabdominal
- TZ: Transzerebikal
- AFP: Alfa fetoproteina
- HAART: Erretrobirusen aurkako eraginkortasun handiko tratamendua, ingelesezko “Highly active antiretroviral therapy”
- RR: “Relative Risk”, arrisku erlatiboa
- KT: Konfiantza Tarte.
- EZA: Eragin Zuzeneko Antibirala
- DT: Detekzio tasa
- FPT: Faltsu positibo tasa
- PAPP: Haurdunaldiarekin erlazionatutako karenako A proteina, ingelesezko “Pregnancy Associated Plasma Protein A”
- $\beta$ -HCG: Giza gonadotropina korionikoaren beta azpiunitatea, ingelesezko “human chorionic gonadotropin”

## 1. SARRERA

Gaur egun, diagnostiko fetalerako 3 teknika inbasibo erabiltzen dira: amniozentesia, biloxka korionikoen biopsia (BKB) eta fetuaren odolaren zuzeneko azterketa (kordozentesia). Hala ere, hauen artean gehien erabiltzen direnak amniozentesia eta BKB dira. Gaur egun kordozentesia diagnostiko genetikorako baino gehiago, fetuaren anemia susmoa dagoenerako edota terapia fetala egin behar denerako indikatzen da, baina umekiaren azterketa genetiko egiteko bigarren mailako proba da, horregatik gure lana amniozentesian eta BKBan zentratuko da.

Batetik, amniozentesia, zeinetan umetoki barrunbeko likido amniotikoa jasotzen den bide transabdominaletik sartzen den orratz bat erabilita. Likido amniotikoaren bidez fetuaren osasun egoeraren inguruko informazioa jaso daiteke laborategiko hainbat azterketari esker (nagusiki azterketa genetikoak) likido honen osagai nagusienak fetuaren gernua, jariakinak, esfoliatutako zelulak eta transudatua baitira.

Bestalde, biloxka korionikoen biopsiaren (BKB) kasuan, zuzenean karenaren zati txikiak hartzen dira azterketa genetiko prenatalerako. Horrela bada, BKBren bidez diagnostiko zitogenetiko, azterketa biokimiko/molekular edo ADNaren azterketaren bidez diagnostika daitekeen edozein asaldura detekta daiteke.

### 1.1.INDIKAZIOAK

Bi teknika hauek diagnostiko genetiko prenatala burutzeko erabiltzen dira nagusiki, eta hau egiteko arrazoi edo indikazio nagusienak ondorengoak izan ohi dira<sup>(1,2)</sup>:

- Lehen hiruhilekoko baheketak edo beste baheketaren batek (bigarren hiruhilekoko baheketa, ADN fetalaren testa...) aneuploidia arrisku altua adierazi izana
- Asaldura genetiko edo kromosomopatiaren bat izan duen seme-alabaren bat eduki izana aurretik
- Gurasoak mutazioren baten eramaileak izatea (translokazioak, gaixotasun monogenikoak, bi gurasoak gaixotasun azpirakor baten eramaileak izatea, ama sexuarekin erlazionatutako gaixotasunen baten eramaile izatea, etab.)
- Ekografian anomalia estrukturalen bat detektatu izana

Horrez gain, esan beharra dago amniozentesia beste hainbat gauza aztertzeko ere erabil daitekeela; hala nola, fetuaren infekzioak (ohiko indikazioa), anemia hemolitiko gradua, odol edo plaketa mota edota hemoglobinopatia edo hodi neuraleko defektuak, nahiz eta azken hauen diagnostikorako ez den lehen froga diagnostikoa. Gainera, helburu diagnostikoetarako balio izateaz gain, hainbat kasutan terapeutikarako ere balio du, gehiegizko likido amniotikoa gutxitu baitezake.

Bi teknika hauek teknika inbasiboak direnez oso garrantzitsua da hauetakoren bat burutu aurretik haurdunari beharrezko informazioa ematea prozeduraren inguruan; besteak beste, prozeduraren helburua, izan ditzakeen konplikazioak (ager daitezkeen arazo teknikoak barne), emaitzak jaso arte pasa beharko den denbora, emaitzen fidagarritasuna edota mugak eta metodo alternatiboak.

Hain zuzen, bada azken aldian gero eta garrantzia handiagoa hartzen ari den teknika ez inbasibo bat *ADN fetal askearen testa* deiturikoa. Honi esker haurdunaren odolean aurki daitezkeen ADN fetala aztertzen da aneuploidiarik ezagunenen azterketa egiteko (fetuaren Rh mota aztertzeko ere balio du), eta horrela, proba inbasiboak egiteko beharra murrizten da<sup>(3)</sup>. Hala ere, gaur egun oraindik Osakidetzak ez du zerbitzu hau eskaintzen.

Beraz, amniozentesiak indikazio gehiago baditu ere, azterketa genetikoa soilik behar den kasuetan aipatutako bi teknikek, BKBk eta amniozentesiak, informazio bertsua ematen dute, horregatik bata ala bestea aukeratzea kasuaren eta egoeraren araberakoa izango da bataren nahiz bestearren arrisku eta onurak kontuan izanda.

## 1.2. GARAIA

Batetik, kontuan hartu behar da haurdunaldi garaia; izan ere, **BKB haurdunaldiaren 11-13+6. asteetan egiten da**, lehenago egitea gorputz adarren garapen asaldurekin erlazionatzen baita<sup>(4,5)</sup>. Gainera, garai honetarako abortu espontaneo gehienak gertatuta egongo dira jada. Bestalde, 15. astetik aurrera amniozentesia hobesten da teknikoki errazagoa eta pazientearentzako erosoagoa izateaz gain, karenaren eremu konkretuetan egon daitezkeen mosaizismoarekin lotutako akats diagnostikoak ekiditen baitira.

Hain zuzen ere, amniozentesia **15 eta 17+6 asteen artean** egiten da (batez ere 16-17 asteetan). Teknikoki 11. astetik aurrera egingarria bada ere, amniozentesia ezin da 15. astearen aurretik burutu (amniozentesi goiztiarra) konplikazio handiegiekin erlazionatzen baita (fetuaren heriotza eta oin ekinobaroak nagusiki). Geroago egitea segurua bada ere, normalean ez da horrenbeste itxaroten amniozentesi bidezko azterketa genetiko egiteko, bereziki gurasoen nahia emaitzen arabera haurdunaldia amaitzea bada. Hala ere, kasu batzuetan amniozentesi berantiarra erabilgarria izan daiteke, fetuaren anomaliak modu berantiarrean detektatzen direnean kasu, azterketa genetiko bidez lortutako informazioa baliagarria izan daitekeelako gurasoak behar bezala aholkatu eta egoeraren arabera erditzeko momentu eta erditze bide egokiena zein izan daitekeen aukeratzeko<sup>(6,7,8)</sup>.

Gainera, 15. Astea baino lehen eta 24-32.asteetan egindako amniozentesietan arrisku handiagoa dago laborategiarekin lotutako akatsak egiteko jasotako zelulen klonazio gaitasun murriztuagatik<sup>(9)</sup>.

### **1.3. ALDERDI TEKNIKOAK**

Bi tekniken artean hainbat desberdintasun dago eta hau kontuan hartu beharko da haurdun bakoitzari zein proba eskainiko zaion erabakitzeko garaian.

#### **1.3.1. Aurretiko baldintzak**

Ezein haurduni amniozentesia edo BKB egin aurretik hainbat faktore hartu behar dira kontuan, besteak beste, haurdunaren RhDa (geroago aipatua) eta infekzio zehatz batzuen egoera serologikoa<sup>(6)</sup>.

Hain zuzen ere, bata zein bestea egin aurretik (BKB ala amniozentesia) haurdun guztiei GIB eta B hepatitisaren (BHB) serologia (HBsAg) egiten zaie eta bietakoren batean positibo emanez gero C hepatitisaren (CHB) serologia ere egitea erabakitzen da, baita beste arrisku faktoreren bat dutenetan ere (drogen erabileraren aurrekariak, transfusio/transplante aurrekariak edota CHB duen). Gainera, HBsAg-a positibo izanez gero, HBeAg-a eta karga birala (ADN BHB) ere eskatzen dira<sup>(6)</sup>.

Serologia positiboa ez da proba inbasiboa egiteko erabateko kontraindikazioa, kasu bakoitza bere aldetik aztertu behar baita, baina geroago aipatuko dugun bezala, kasu



horietan proba inbasiboen aurretik beste aukera batzuk baloratzen dira transmisio bertikal arriskuagatik<sup>(10)</sup>.

Esan beharrik ez dago prozedura inbasiboak direnez beharrezkoa dela haurdunari izan ditzakeen arrisku eta onuren berri eman eta baimen informatua sinatzea. Gainera, prozedura burutzeko kontraindikazio erlatiboa izan daitezkeen beste faktore batzuk ere aztertu beharko dira; hala nola, aurretiko isoimmunizazioa, sukarra edo infekzio aktiboa, abortu mehatxua edo jatorri ezezaguneko odoljario baginala, mintz amniokorionikoaren askatzea, umetoki barruko hematoma handia edota haurdunaren koagulazio asaldurak.

### **1.3.2. Prozedura**

**Amniozentesiaren** kasuan funtsean orratz baten bidez likido amniotikoa hartzen da umetoki barruan dagoen likido poltsa handienetik. Horretarako, oso garrantzitsua da amnios poltsa hori behar bezala aukeratzea. Hau ekografia bidez egiten da; hain zuzen ere, ezer egin aurretik haurdunari ekografia bat egiten zaio fetuaren bideragarritasuna, posizioa, biometria, karenaren kokapena eta azterketa anatomikoa egiteko.

Horrela, amniozentesirako lekurik egokiena aukeratzen da, ahal bada karena ekidinda (bereziki zilborrestearen ezarpen puntua); izan ere, oso argi ez badago ere, hainbat ikerketak erakutsi du amniozentesia burutzeko karena zeharkatzen denean konplikazio arriskua handiagoa izan daitekeela<sup>(11-16)</sup>.

Horregatik, momentu horretan karena zeharkatzea derrigorra bada bi gauza egin daitezke: karena bere eremurik mehenean zeharkatzea zilborrestearen ezarpen puntua eta korioneko odol hodi garrantzitsuenak ekidinda, edo proba astebete atzeratzea umearen/umetokiaren hazkuntzarekin karenarik zeharkatu behar ez den eremua agertzen den ikusteko.

Ziztatuko den eremua aukeratu ostean, hurrengo pausua ziztada eremua prestatzea da, horretarako soluzio antiseptiko bat erabiltzen da. Soluzio hau ez da orratza sartzeko erabiliko den leku konkretuan soilik jartzen, eremu zabalago batean baizik, fetuaren mugimenduen ondorioz ziztatu nahi den amnios poltsa mugitzeko arriskua dagoelako.

Bestalde, gaur egun amniozentesirako ez da antibiotikoterapia profilaktikorik erabiltzen. Honen inguruko ikerketa gutxi egin da, eta emaitza kontraesankorrekin, hala ere, orokorrean kontsentsua **antibiotikoterapia profilaktikorik ez erabiltzea** da<sup>(17,18)</sup>.

Amniozentesia ez da proba bereziki mingarria izaten oro har, hala ere, haurdunaren antsietatea, orratza umetokiaren beheko aldean sartzea, dismenorrea eduki izana edo aurretiko amniozentesia minarekin erlazionatu ohi dira<sup>(19,20)</sup>. Hortaz, normalean anestesiarik erabiltzen ez bada ere, nahi izanez gero anestesia lokala erabil daiteke. Hala ere, kontuan izan behar da orokorrean amniozentesiak bi zati mingarri izan ditzakeela, orratza azalean sartzen den momentua eta orratzak umetokia zeharkatzen duen momentua, eta anestesiko lokala lehen kasurako baino ez dela baliagarria<sup>(19)</sup>. Gainera, anestesikoa jartzea ere mingarria izan ohi da.

Erabiltzen den orratza 20-22G-koa izan ohi da. Osakidetzan 20koa erabiltzen da normalean, handiagoa denez prozesua azkarragoa baita eta hipotesizatu izan da hau odol jario arrisku txikiagoarekin erlazioa daitekeela, haurdunarentzat apur bat desatseginagoa izan badaiteke ere<sup>(21)</sup>. Oro har, orratz hauek 8.9cm-koak izan ohi dira, baina beharren arabera (haurdunaren gantz panikulua, amnios poltsaren kokapena...) luzeagoak ere erabil daitezke.

Azkenean, orratza ekografikoki aukeratutako eremuan sartzea baino ez da geratzen. Horretarako bi aukera daude, ekografo baten gidaritzapean egitea, orratza uneoro non dagoen ikusi ahal izateko, edo aurretik lortutako irudi ekografikoaren arabera egitea. Printzipioz ez da frogatu ekografoarekin batera egitea seguruagoa denik, hala ere, hau hobesten da fetua zuzenean kaltetzea ekidin, egin beharreko puntzio kopurua murriztu eta odolez zikindutako likidoa ekiditeko<sup>(22)</sup>.

Gainera, orratza sartzean kontuz ibili behar da haurdunaren maskuri eta hesteekin, arraroa bada ere, hauek zeharkatzeak hesteetako bakterioak amnios zakuan sartzea eragin baitezake, eta honek infekzio eta abortu arriskua areagotzen du.

Normalean zenbat likido amniotiko atera behar den jakiteko haurdunaldi garaian erreparatzen zaio eta haurdunaldi asteari dagokiona atera ml-tan (15aste = 15ml). Hori bai hasierako likido amniotikoak haurdunaren zelulak izan ditzake, horregatik lehen 2ml-ak botatzea gomendatzen da<sup>(23)</sup>.

Lehen ziztadan ez bada likido amniotikoa ateratzea lortzen beste behin ziztatzen da, eta honekin ere lortzen ez denean amniozentesia astebete atzeratzen da. Hala ere, puntzio kopurua ez da heriotza fetal arrisku altuagoarekin erlazionatu<sup>(24)</sup>.

Likido amniotikoa ateratzerako garaian, kontuan hartu behar da izatez berau likido argi, horixka izaten dela, baina batzuetan lagina lortzerakoan amniosak kolore berezia duela ikusten da, nagusiki kolore gorrixka, odolez zikinduta dagoelako, edo kolore berde edo marroixka.

Lehen kasuan, likido odoltsuaren kasuan, odola normalean haurdunarena izaten da eta ekografiaren gidaritzapean egiten diren amniozentesien %1 baino gutxiagoan agertu ohi da<sup>(11,25)</sup>. Bi ikerketak kasu hauetan fetua galtzeko arrisku handixeagoa egon daitekeela erakutsi dute (OR 2.2<sup>(26)</sup> eta 6.5<sup>(24)</sup>), baina era berean 5948 prozedura biltzen dituen serie batean ez da odolez beteriko likidoaren eta heriotza fetalaren arteko erlazio argirik ikusi, gutxienez 24.astea baino lehen egindako amniozentesietan<sup>(27)</sup>.

Bigarren kasuan, berriz, kolore berde edo marroixkaren arrazoia amniozentesi aurreko hemorragia izan ohi da<sup>(28,29)</sup> eta hau bigarren hiruhilekoan egiten diren amniozentesien %2an agertzen da<sup>(11,25)</sup>. Kasu honetan ikusi da kolore honetako likido amniotikoa fetuaren heriotza arrisku handiagoarekin erlazionatzen dela<sup>(29-31)</sup>, hain zuzen ere, entsegu kliniko randomizatu batean fetu euploideen heriotza arriskua 10aldiz handitzen zela ikusi zen<sup>(11)</sup>. Arriskua oraindik eta handiagoa zela ikusi zen kolore honetako likido amniotikoa izateaz gain, haurdunaren serumeko alfa fetoproteina maila inolako arrazoirik gabe bereziki altua zen kasuetan.

Hain zuzen ere, kolore asaldatuko likido amniotikoa honakoekin erlazionatzen da: kromosomen asaldura<sup>(32)</sup>, zelulen hazkuntzen hutsegitea<sup>(33)</sup> eta likido amniotikoaren kutsadura mikrobiala<sup>(34,35)</sup>. Halaber, jasotako likido amniotiko laginean *Mycoplasma* generoko mikrobioak agertzea endometriko infekzio kronikoaren adierazle izan ohi da eta beraz, seguruenik baita mintzen haustura goiztiarra eta erditze goiztiarra izateko arrisku handiagoarekin ere<sup>(36,37)</sup>. Kasu hauetan antibiotikoak baliagarriak direla ikusi bada ere ez dago informazio nahikorik kolore berde edo marroixkako likido amniotikoa lortzen den guztietan kultiboak egin eta bakterioen hazkuntza agertzen den guztietan tratamendu antibiotikoa egiteko<sup>(37-39)</sup>.

**BKB**ren kasuan, berriz, likido amniotiko apur bat hartu beharrean karenaren zati bat biopsiatzen da, beraz, prozedura apur bat desberdina da.

Kasu honetan ere, ezer egin aurretik oso garrantzitsua da ekografia bat egitea, honi esker karenaren kokapena zein den ikusteaz gain, enbrioi kopurua eta bat baino gehiago izatekotan korion kopurua, fetuaren bideragarritasuna eta honen anomalia estrukturalak aztertzen dira. Bestalde, kasu honetan ekografia egiteko haurdunaren maskuria ez hustea gomendatzen da honek leiho akustiko gisa funtziona dezan.

Ekografiaren bidez beharrezko informazioa jaso ostean biopsia egiteko zein bide erabiliko den erabaki behar da; izan ere, bi aukera daude: Bide transabdominala (TA) edo bide transzerebrala (TZ).

Orokorrean bata hala bestea aukeratzea profesionalaren lehentasunen arabera izaten da, hala ere, kasuen %5ean karenaren kokapena izaten da bide bat ala bestea aukeratzea eragiten duena<sup>(40,41)</sup>. Gainera, gehienetan bide transabdominala erabiltzen da, hain zuzen ere, Erresuma Batuan egiten den BKBen %96 transabdominalki egiten da<sup>(42)</sup>. Osakidetzan ere hau da biderik erabiliena.

Halaber, egia da kasu batzuetan bide transzerebrala egokiagoa izan daitekeela<sup>(43)</sup>; umetokia erretroflexioan dagoenean edo karena umetokiko atzeko paretan dagoenean eta zerbixeko barneko zuloatik irisgarria denean kasu<sup>(44)</sup>. Gainera, haurdunarentzat erosoagoa izan daiteke, ama-fetu odoljario gutxiagorekin erlazionatu ohi da<sup>(45)</sup> eta umetokiaren eta paretaren artean hesteak daudela ikusten denean seguruagoa izan daiteke. Bestalde, kasu batzuetan posible da bide hau erabili ezin izatea edo zailagoa izatea, estenosi zerebrala, baginismoa, polipo zerebralak edo miomak daudenean esaterako.

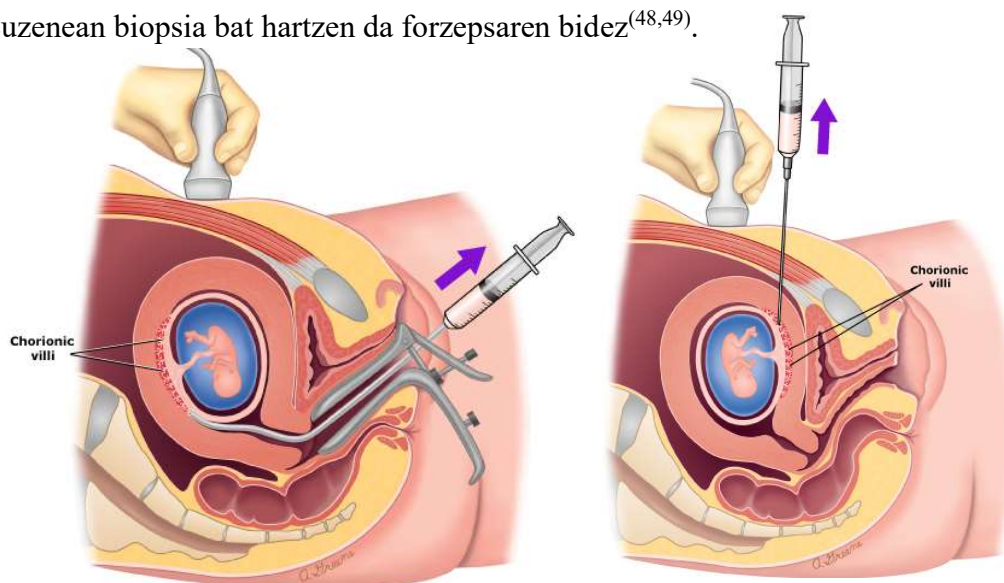
**Bide transabdominala** aukeratzeko bada haurduna supino posizioan kokatzen da eta ekografiaren bidez karena non dagoen ikusi ondoren, amniozentesian egiten den bezala, abdomenaren beheko aldean soluzio antiseptiko baten bidez garbitzen da. Kasu honetan 19-20 G-ko orratza erabiltzen da biopsiarako (Osakidetzan 20Gkoa). Amniozentesiaren kasuan bezala, prozedura honek min apur bat ematen du orratzak azala eta umetokia zeharkatzean, baina kasu honetan ere ez da anestesikorik erabiltzen honek azaleko minerako soilik balioko bailuke eta anestesia ematea bera ere mingarria baita<sup>(46)</sup>.

Orratza sartzerakoan karenaren ardatzik luzeenean sartzeko moduko angeluarekin sartu behar da. Orratza presio negatiboa egiten duen xiringa bati lotuta egoten da. Horrela bada, behera karenara heldu eta gora eta behera mugitzen da biloxka korionikoak askatzeko. Hau egin eta gero, orratzari lotutako xiringaren presio negatiboa baliatzen da askatutako biloxkak xurgatu eta jasotzeko. Jasotako lagina ehunen kultibo ontzi batean (plastikozkoa) jartzen da inguruko mikroskopio batean behatzeko. Gutxienez 5ml biloxka ehun behar izaten da normalean.

Mediku batzuek orratz biko teknika erabiltzen dute. Teknika honetan lehenik 18G-ko orratza sartzen da lehen aipatu bezala, eta hau umetokian sartu ondoren, bere barruko estiletea kendu eta 20G-ko orratz batekin ordezkutzen da laginaren aspirazioa burutzeko<sup>(47)</sup>.

**Bide transzervikala** aukeratzen bada, berriz, haurduna litotomia posizioan kokatzen da eta kasu honetan prozesua zerbixetik burutzen da. Honetarako bi aukera daude: Kanula bidezko aspirazioa edo forzeps bidezko biopsia.

Osakidetzan azken hau erabiltzen da, eta oro har hori da gehien erabiltzen dena. Zuzenean biopsia bat hartzen da forzepsaren bidez<sup>(48,49)</sup>.



**1. Irudia. Bide transzervikaletik (ezk.) kanula bidez eta bide abdominaletik (esk.) egindako BKB.**

Ezkerreko irudian ikusten den bezala, medikuak kanula (biloxka korionikoak jasotzeko erabiltzen den hodi txikia) bat gidatzen du baginatik karenaraino ekografoaren gidaritzapean. Eskuineko irudian, berriz, medikuak orratza abdomenetik sartzen duela ikus dezakegu, kasu honetan ere ekografiaren gidaritzapean. (Iturria: UpToDate)

Lagina jaso ondoren, plastikozko ehun kultibo ontzi batean kokatzen da inguruko mikroskopia batekin behatzeko, bide transabdominalean bezalaxe.

Lagina jaso ondoren mikroskopioarekin behatzeak baliagarritasun handia du, bereziki aditu batek egiten duenean, honakoak aztertzeko balio baitu: laginaren egokitasuna, laginaren kalitatea eta biloxka korionikoen aukeraketa. Hain zuzen ere, mikroskopia bidezko behaketaren bidez banatzen dira karenaren gainerako osagaietatik (odol koaguluak eta haurdunaren dezidua) ondoren aztertuko diren biloxkak. Biloxkak banatu bezain laster ingurune egoki batera igarotzen dira.

### **1.3.3. Prozedura ondorengo zaintza**

Orokorrean amniozentesia nahiz BKB egin ondoren haurdunak eguneroko jarduerekin modu normalean jarraitzeko aukera izaten du. Hala ere, Osakidetzan amniozentesiaren ondorengo 24 orduetan eta BKBren ondorengo 48 orduetan aktibitate fisiko oso intentsoa egitea edota sexu harremanak izatea ekiditeko gomendatzen da.

Horrez gain, garrantzitsua da bi kasuetan haurdunari odol galera txikiak izan ditzakeela abisatzea eta amniozentesiaren kasuan baita umetokiko uzkurdurak eta likido amniotikoaren galera baginal txikiak izan ditzakeela ere. Betiere gelditzen ez den odol/likido galera, umetokiko uzkurketa larri iraunkorrak, mina edo sukarra baditu berehala abisatu behar duela ere jakinarazi behar zaio. Bestalde, amniozentesiaren ondoren fetuaren bihotz maiztasuna ekografikoki aztertu behar izaten da.

Gainera, hasieran esan bezala, oso garrantzitsua da haurdunaren RhDa ezagutzea, Rh negatibo diren eta Coombs test ez zuzen negatiboa duten guztiei anti-D gammaglobulina ematen baitzaie prozedura osteko lehen 72 orduetan haurdunaren sentsibilizazioa ekiditeko Rh bateraezintasun egoeran. Hau beti egiten da, genotipaketa prenatal ez inbasiboren bati esker fetuaren Rha aurretik ezagutzen denean salbu (bikotekidearen Rha ez da kontuan hartzen normalean)<sup>(50)</sup>.

### **1.3.4. Azterketa genetikoa egitea**

Aipatu bezala, BKB eta amniozentesia burutzearen arrazoi nagusia ondoren azterketa genetikoa egitea izaten da eta hau aneuploidien baheketa egitean haurrak asaldua genetikoren bat izateko arrisku handia duela ikusten denean edo fetuan anomaliaren bat dagoela ikusten denean egiten da nagusiki.

Amniozentesi nahiz BKBren bidez lortutako lagina genetikoki aztertzeke hiru metodo nagusi erabiltzen dira: kariotipo konbentzionala, Qf-PCR teknika eta CMA (“*Chromosomal microarray*”)<sup>(51)</sup>.

Hala nola, kromosomak aztertzeke kariotipo konbentzionala erabiltzen denean 3-4 aste behar izaten dira emaitzak lortzeke, Qf-PCR teknikarekin, berriz, jasotzen den informazioa askoz ere mugatuagoa da eta oro har, 13., 18., 21. edota X/Y kromosometako asaldurak detektatzeko soilik balio du (aneuploidia kasu ohikoenak), baina 24-72 ordu nahikoak izaten dira emaitzak lortzeke<sup>(51)</sup>.

Azkenik, CMAk kariotipaketa konbentzionalaren bidez detekta ezin diren patologiak detektatzeko aukera ematen du mikrodelezio eta mikroduplikazioak identifikatzeko aukera ematen baitu (%5-10 bitartean handitzen du sindromeen detekzio tasa kariotipo konbentzionalarekin alderatuta). Gainera, teknika honen beste abantailetakoa bat kalitate oneko ADNaren duten zeluletan zuzenean burutu daitekeela da, kultiboak egiteko beharrik izan gabe, eta horri esker, emaitzak 10-14 egunetan lor daitezke<sup>(51)</sup>.

Aipatutako denborak Osakidetzari dagozkionak dira, laborategi batetik bestera emaitzak jaso arteko denbora apur bat alda daiteke.

BKBren kasuan, biloxka hauek 3 zelula motaz osatuta egoten dira; kanpoaldeko **sinziotrofoblastoko** zelulak (haurdunaren aldekoak), erdialdeko **zelula zitotrofoblastikoak** eta barnealdeko **zelula mesenkimatikoak** (fetuaren aldekoak). Azken hauen kultiboak egotea gomendatzen da zelula hauek egokiagoak baitira fetuaren (eta ez karenaren) genotipoa aztertzeke<sup>(52)</sup>.

Azkenik, aipatu behar da BKBren zuzeneko azterketaren, BKBren epe luzeko kultiboen eta amniozentesiaren artean desberdintasunak daudela diagnostikorako zehaztasunari dagokionean, lerro zelular desberdinak aztertzen direlako. Hala ere, diagnostikorako zehaztasun hori ezin izan da modu egokian zehaztu egindako ikerketa gehienetan kariotipo osoaren inguruko informazioa falta zelako<sup>(53)</sup>.

#### 1.4. KONKPLIKAZIOAK

Orokorrean bai amniozentesia eta bai BKB proba segurutzat hartzen dira<sup>(11,13,25)</sup>, baina hala ere, hainbat konplikazio izan ditzakete.

### 1.4.1. Amniozentesia

Amniozentesiaren kasuan konplikazio garrantzitsuenak mintzen haustura, fetuaren zuzeneko eta zeharkako kaltea, infekzioa eta fetuaren galera dira. Bestalde, haurdunak ere izan ditzake prozedurarekin lotutako konplikazioak, hala nola amnionitisa, baina oso arraroa izaten da.

#### 1.4.1.1. Likido amniotiko galera

Amniozentesia burutu ondoren likido amniotiko galera izateko arriskua handitu egiten da<sup>(11)</sup>, hala ere, normalean ez da likido gehiegi galtzen, eta gainera, espontaneoki geratu ohi da astebeteren buruan<sup>(54)</sup>.

Horrez gain, 1-7 asteren buruan (3 astetan normalean) umetoki barneko likido amniotiko kopurua normalizatu egiten da<sup>(54)</sup> (ziurrenik normalizazio hau ez da amniozentesian hautsitako mintzak konpontzearen ondorio izaten, likido galera ekiditeko deziduan eta miometriotan izandako aldaketan ondorio baizik<sup>(55)</sup>). Epe laburreko likido galera hau haurdunaldiaren eboluzio onarekin erlazionatzen da<sup>(56)</sup>.

Kasu bakan batzuetan likido galera hau kroniko bihurtzen da (haurdunaldi osoan mantentzen da), baina hau ere haurdunaldiaren eboluzio onarekin erlazona daiteke<sup>(57)</sup>. Hala ere, galera kroniko hau erditze goiztiarrarekin, eskeletoko malformazioekin eta biriketako hipoplasiarekin erlazona daitekeenez batzuetan, garrantzitsua da haurdunari hauen inguruko informazioa ematea (bereziki anhidramnios kasuetan)<sup>(58)</sup>.

Beraz, normalean likido amniotiko galerak duen izaera onbera dela eta jarrera kontserbatzailea hartzea erabakitzen da, hau da, likido amniotiko bolumenaren, fetuaren hazkuntzaren eta haurdunaren infekzio zeinuen monitorizazioa egitea.

#### 1.4.1.2. Banaketa korioamnionikoa

Gainazal korioamnioniko osoari eragiten ez dion bitartean, ez du ematen haurdunaldiaren emaitzarekin erlazionatzen denik<sup>(59)</sup>.



#### 1.4.1.3. Fetuaren zuzeneko kaltea

Ekografiak gidatutako amniozentesia egiten denean oso arraroa da fetua zuzenean kaltetzea<sup>(11)</sup>. Halaber, fetuaren odoljariora, azaleko lesioak, begiko lesioak eta gazezur barneko nahiz hesteetako asaldurak egotzi izan zaizkio bigarren hiruhilekoan egindako amniozentesiari, baina momentuz ez dago hori frogatzeko haina ebidentzia<sup>(22, 60)</sup>.

#### 1.4.1.4. Fetuaren zeharkako kaltea

Badirudi haurdunaldian zehar amniozentesia jasan duten haurdunen fetuek malformazio ortopedikoak (oin ekinobaroak edo jaiotzetiko aldakako dislokazioa) edo arnas distresa izateko arrisku handixeagoa dutela (bereziki amniozentesia 14-15asteen artean egiten denean<sup>(61)</sup>), nahiz eta epe luzeko jarraipenean ume hauek ez duten ezgaitasun larrikeria erakutsi<sup>(62)</sup>.

Konplikazio hauek ziurrenik likido amniotiko kantitatea gutxitzeak eragindako fetuaren konpresioari zor zaizkio; izan ere, ikusi da amniozentesi goiztiarraren edo likido amniotiko galera kronikoaren ondorioz malformazio postural arrisku handiagoa dagoela<sup>(63)</sup>. Hala ere, eta erreferentziatutako ikerketek arrisku hau estatistikoki esanguratsua dela erakutsi badute ere, arrisku absolutuari erreparatuta ez da oso handia, beraz, oso garrantzitsua da hau haurdunari jakinaraztea. Era berean, arrisku hori erraz minimiza daiteke amniozentesia 16. astetik aurrera egin eta likido amniotiko gehiegi kentzea ekidinda (inoiz ez litzateke haurdunaldi astei dagokien baino likido gehiago hartu behar).

#### 1.4.1.5. Infekzioak, hesteetako bakterien inokulazioa eta transmisio bertikala

Oso arraroa bada ere, amniozentesia burutzerakoan hesteak zeharkatuz gero bertako bakteriak umetokira hel daitezke eta bertan infekzioa eragin. Fetuaren heriotza edo shock septikoa ere eragin ditzake. Honez gain, GIB, B eta C hepatitisak duten haurdunetan transmisio bertikalaren arriskua dokumentatua dago<sup>(64,65)</sup>.

#### 1.4.1.6. Zelulen hazkuntzaren hutsegitea

Kalkulatzen da kasuen %0,1ean ez dela lortzen amniozentesi bidez lortutako zelulak haztea<sup>(66)</sup>.

#### 1.4.1.7.Mosaizismoa

Mosaizismoaren barruan honakoak aurki daitezke: Benetako mosaizismoa eta pseudomosaizismoa.

Lehen kasua oso arraroa da (%0,1), eta amniozentesitik lortutako laginean (gutxienez bi hazkuntza primariotan) lerro zelular normal bat eta zelula anormaleko lerro bat edo gehiago agertzen direnean gertatzen da<sup>(67)</sup>.

Bigarrena, berriz, pseudomosaizismoa, arruntagoa da (%8) eta hazkuntza eremu bakarrean zelula anormaleko lerro bat agertzeari esaten zaio<sup>(68)</sup>.

Hauetakoren bat detektatzen denean, fetuaren odol lagin bat hartzea erabaki daiteke mosaizismo hori baieztatzeko.

#### 1.4.1.8.Konplikazio obstetrikokoak

Oro har, amniozentesia burutu izana ez da konplikazio obstetrikoeekin erlazionatu (haurdunaldiko hipertentsioa, jaiotzean pisu baxua edo oso baxua, mintzen haustura goiztiarra, umearen heriotza peri edo neonatala...)<sup>(69, 70,71)</sup>.

### 1.4.2. BKB

BKBren konplikazio arriskutsuenak fetuaren galera edo kaltea dira. Horrez gain, kontuan hartu beharrekoak dira akats diagnostikoak, infekzioak edo odol galera bezalakoak.

#### 1.4.2.1. Diagnostikoan akatsak

BKBren faltsu negatibo kopurua oso baxua da (%0,03koa 62.000 prozeduratan<sup>(52)</sup>), horregatik proba genetikoaren ostean emaitza normala bada edo mosaizismoa agertu bada, baina hasierako azterketan soilik, hau da, ez ondoren zelula mesenkimatikoen hazkuntzak aztertzean, ziurtasun handiarekin esan daiteke fetuak ez duela gaixotasun genetiko ezagunik. Hala ere, zelula mesenkimatikoen hazkuntzaren ondoren kariotipo mosaikoa dagoela ikusten bada amniozentesia egin behar izaten da faltsu positiboak baztertzeko<sup>(72)</sup>.

Gainera, BKBren kasuan amniozentesian baino zailagoa da benetan fetuaren zelulak hartu diren jakitea, horregatik, BKBren ondoren jarraipeneko lagin gehiago behar izateko arrisku handiagoa dago amniozentesian baino<sup>(53, 73)</sup>.

#### 1.4.2.2. Odol galera

BKBren ondorengo egunetan nahiko ohikoa da haurdunak odol galera baginal txikiak izatea (%33)<sup>(74)</sup>, baina berehala geratu ohi da. Kasu arraroagoetan honek denbora gehiago iraun dezake, hain zuzen ere bide transzervikala erabiltzen den kasuen %7-10ean eta bide transabdominala erabiltzen den kasuen %6an<sup>(11, 53)</sup>.

#### 1.4.2.3. Karenara mugatutako mosaizismoa

Mosaizismoa lagin batean lerro zelular osasuntsuak eta alterazio genetikoak dauzkaten lerro zelularrak aurkitzeari esaten zaio. BKBren ondorioz hau detektatzeak inplikazio diagnostiko eta pronostikoa du karenaren funtzio eskasarekin erlazioa baitaiteke eta honek fetuaren heriotza edo hazkuntza arazoak ekar ditzake<sup>(75)</sup>.

BKBan mosaizismoa aurkitzea nahiko ohikoa da, hain zuzen ere laginen %1-2an, baina hauen barruan %11-13 soilik erlazionatzen da fetuaren benetako mosaizismoarekin<sup>(52,76,77,78)</sup>. Mosaizismo hau zigotoa sortu ondoren izandako mitosietakoren baten banaketa akatsen ondorio izan daiteke edo baita aurretik gametoetan gertatutako eta ondoren “zuzendutako” akats meiotikoen ondorioz ere. Horrela, zelula osasuntsuak eta asaldura genetikoren bat duten zelulak izango ditu fetuak edota karenak. Hain zuzen ere, hiru mosaizismo mota bereiz daitezke<sup>(79,80)</sup>.

#### 1.4.2.4. Lagina hartu ez izana

Zailagoa izan ohi da BKBren bidez lagina lortzea amniozentesiarekin baino<sup>(53)</sup>, hala ere kasuen %99an 3 saiakera baino gutxiagorekin lortu ohi da, eta lehenengoan lortzeko aukera handiagoa da bide TA erabilita bide TZ erabilita baino<sup>(81)</sup>.

#### 1.4.2.5. Haurdunaren zelulen kutsadura

Arriskua handiagoa da amniozentesiarekin baino<sup>(53)</sup>. Hasieran egiten den zelula zitotrofoblastikoen zuzeneko azterketak kutsadura arrisku txikiagoa du, indize

mitotiko altuko zelulak aztertzen baitira (haurdunaren deziduako zelulek indize mitotiko baxua dute).

#### 1.4.2.6. Gorputz adarretako malformazioak eta hipogenesia oromandibularra

BKB goizegi egitearekin erlazionatzen da (<9aste), eta medikuaren esperientziarekiko, erabiltzen den orratzaren tamainarekiko eta prozedurarako erabiltzen den bidearekiko independentea dela ikusi da, horregatik proba hau burutzeko muga minimotzat 10.astea hartzen da. Normalean 11.astetik aurrera egiten da lehenago aipatu bezala<sup>(4,5)</sup>. Hain zuzen ere, 11.astean edo hortik aurrera egiten denean gorputz adarretako malformazioak eta hipogenesia oromandibularra (batzuetan batera agertzen baitira<sup>(82)</sup>) izateko arriskua populazio orokorrarekin berdintzen da<sup>(83)</sup>.

#### 1.4.2.7. Fetutik-haurdunarenganako hemorragia

BKBren ondorioz posible da fetuaren odol apur bat haurdunarengana pasatzea eta hau BKBren ondorengo fetu galerarekin erlaziona daiteke, besteak beste Rh negatiboa duten eta aurretik sentsibilizatuta dauden haurdunen kasuan erantzun immune bortitza piz baitezake eta eritroblastosi fetal larria eragin<sup>(84)</sup>. Bestalde, odol nahasketa honen ondoren haurdunaren serumeko alfa-fetoproteina (AFP) mailak asko igotzen direla ikusi da<sup>(45)</sup>, hain zuzen ere, serumeko AFP maila bereziki altua izatea edo denbora bat igaro ondoren mailak igotzen jarraitzea fetuaren heriotza arrisku handiagoarekin erlazionatu izan da (proteina honen mailak oinarrizko mailara itzuli behar du haurdunaldiaren 16-18.asterako<sup>(85)</sup>). Bide TAn gehiagotan gertatzen da<sup>(45)</sup>.

#### 1.4.2.8. Infekzioa

Infekzio arriskua bi motatakoa izan daiteke: orratza sartzean baginako edo abdomeneko azaleko (eta hesteak zeharkatuz gero, hesteetako) bakterioen kutsaduraren ondoriozkoa, edota haurdunak toxoplasma, zitomegalobirus, GIB, B edo C hepatitis infekzioa badu umeari pasa diezaiokeena<sup>(86)</sup>.

#### 1.4.2.9. Mintzen haustura

Mintzen haustura goiztiarra oso arraroa da, eta prozedura burutu eta handik aste batzuetara izateko arriskua %0,3koa dela ikusi da<sup>(87,88)</sup>.

#### 1.4.2.10. Besteak

Honakoak aurkitu izan dira:

- Erditze goiztiar arrisku apur bat handiagoa amniozentesiarekin baino (RR1.3, KT 1.1-1.6)<sup>(53)</sup>
- Karenaren jaulkitzea izan dutenen artean gehiago dira BKB egin dietenak (OR 1.48, KT 1.12-1.96)<sup>(89)</sup>
- Ikerketa batzuek BKB preeklampsiarekin eta bereziki preeklampsia larriarekin erlazionatu izan dute<sup>(90,91)</sup>, baina beste batzuek ez<sup>(92)</sup>.
- Amniozentesiarekin alderatuta ez da jaiotzetiko malformazio, morbiditate neonatal/pediatriko, asaldura funtzional edo hazkuntzaren asaldura gehiagorekin erlazionatu<sup>(93)</sup>.
- Ez da heriotza fetalarekin, goiztiartasunarekin edo jaiotzean pisu baxuarekin erlazionatu<sup>(94)</sup>.

### 1.5 GIB, B ETA C HEPATITISA ETA HAURDUNALDIA

#### 1.5.1 GIBa

Azken 25 urteetan, erretrovirusen aurkako eraginkortasun handiko tratamendua (HAART) martxan jarri zenetik (1996), sekulako aurrerapenak egin dira GIBaren hilkortasun eta gaixotasunaren progresioari dagokionean, baita transmisioari dagokionean ere. Honek haurdun seropositiboek duten transmisio bertikal arriskuan ere izan du eragina, baita amniozentesiarekin erlazionatutako transmisio bertikalean (TB) ere. Hala ere, 2020ko datuen arabera 37,7 miloi pertsona bizi dira GIBarekin gaur egun eta horien artean %73ak baino ez du HAART terapia jasotzen<sup>(95)</sup>.

#### 1.5.2. B HEPATITISA

Mundu mailan B hepatitis infekzio kroniko ohikoenetako bat da, hain zuzen ere, Munduko Osasun Erakundearen arabera (MOE) 2019an B hepatitis kronikoa zutenen prebalentzia 296milioikoa zen eta infekzioarekin erlazionatutako konplikazioen ondorioz 820.000 hildako izan ziren<sup>(95)</sup>. Mundu mailan infekzio kroniko kasuen %50 TB ondorio da. Haurdunei dagokienean B hepatitisaren prebalentzia %0,34-%1,1 ingurukoa<sup>(96)</sup> da. Gainera, zenbat eta gazteagoa izan B hepatitisaren birusarekin

kutsatzerako garaian orduan eta handiagoa da infekzioa kronifikatzeko arriskua, hain zuzen ere, garai pre edo perinatalean infektatu direnen %90ean kronifikatzen da (helduetan hau kasuen %5ean gertatzen den bitartean)<sup>(97)</sup>. Horregatik, gaur egun HBsAg positibodun haurdunen ume jaioberriei immunoprofilaxia burutzen zaie (baita HBsAg egoera ezezaguna dutenei ere); batetik, immunoprofilaxia pasiboa (birusaren aurkako immunoglobulina) eta bestetik, birusaren aurkako txertoa (gainerako hurrek 3 txerto dosi jasotzen dituzte 2,4 eta 11 hilabeterekin, bada hauei 4.dosi bat ematen zaie jaioberritan).

Hain zuzen ere, kalkulatu da immunoprofilaxiarik gabe HBsAg positibodun haurdunen TB arriskua %15 ingurukoa dela eta zifra hau %90era igo daitekeela HBeAg positibo direnetan. Immunoprofilaxiarekin, berriz, HBsAg positiboetan TB arriskua %1,5era eta HBeAg positiboetan %10 era jaisten dela kalkulatu da<sup>(96)</sup>.

### 1.5.3.C HEPATITISA

Munduko Osasun Erakundeak 2019an argitaratutako datuen arabera C hepatitis kronikoaren prebalentzia 58 milioikoa zen eta infekzioarekin erlazionatutako konplikazioen ondorioz 290.000 pertsona hil ziren<sup>(95)</sup>. Hain zuzen ere, gaur egun gibel transplantea behar izateko arrazoi nagusia da. Hala ere, TBak ez du horren ondorio larrikeria eragiten normalean; izan ere, badirudi kasu honetan garai pre edo perinatalean transmititutako infekzioaren larritasuna arina edo moderatua izaten dela. Adin pediatrikoan TB da C hepatitis infekzio kausa ohikoena (%5)<sup>(98)</sup>.

Gaur egun ez dago C hepatitisaren aurkako txertorik eta kasu kronikoetarako tratamendu eraginkorra badago ere (kasu akutuak ez dira tratatzen, normalean berez sendatzen baitira), tratamendu hau ezin da haurdunaldian erabili momentuz. Hain zuzen ere, klasikoki erabili izan diren ribavirina eta interferoi pegilatua oso teratogenoak dira. Hala ere, azken urteetan aukera terapeutiko berriak garatu dira, **eragin zuzeneko antibiralak (EZA)**.

EZAak karga birala modu nabarmenean jaisteko oso eraginkorrak dira eta batzuek animalia ereduetan ez dute eragin teratogenikorik erakutsi. Beraz, ikerketa gehiagoren beharra badago ere, eta momentuz haurdunaldirako gomendatu ez arren, posible da

etorkizunean batzuek haurdunaldian erabiltzeko B kategoria (klinikoki beharrezkoa denean erabilgarria) lortzea<sup>(100)</sup>. Horrek nabarmen gutxituko luke TB arriskua.

Haurdunen artean dagoen C hepatitisaren prebalentzia populazio osoaren antzekoa dela esaten da, hori %0,5-2 ingurukoa da Europa edo herrialde garatuenetarako<sup>(96,98,99)</sup>. Diru sarrera baxuko herrialdeetan, berriz, Afrika Iparraldean esaterako, %15-17ra hel daitekeela kalkulaten da<sup>(99)</sup>. Beraz, oro har mundu mailan haurdunen artean %8 inguruko prebalentzia egongo litzateke<sup>(100)</sup>.

### 1.5. ADN FETAL ASKEAREN TESTA

Teknika honetan haurdunari odol analisi bat egiten zaio bere odol zirkulazioan dagoen zelularik gabeko ADN fetala aztertzeko. ADN hau oso frakzionatua egon ohi da, eta pentsatzen da karenako sinzitiotrofoblastoko zelulen apoptositik datorrela<sup>(101)</sup>. Beraz, karena eta fetua zelula bakar beretik datozenez (hasierako zigotoa) printzipioz fetuaren informazio genetiko bera izango du (karenara mugatutako mosaizismo kasuetan izan ezik). Horrela bada, ADN frakzio horiek aztertzen dira 13, 18, 21 trisomiak edota sexu kromosomei loturiko alterazioak aztertzeko.

Hala ere, baheketa proba bat da, beraz, emaitza positiboa oso adierazgarria izan arren, ez da diagnostikoa, horregatik proba honetan kromosomopatia arrisku altua erakusten duten haurdunei amniozentesia egiteko aukera ematen zaie diagnostikorako.

Hain zuzen ere teknika hau Down, Edwards eta Patau sindromeen kasuan gaur egun **eskuragarri dagoen baheketa metodorik sentsibleena da**, aztertu beharreko trisomiaren arabera eraginkortasuna apur bat desberdina bada ere (21.trisomian detekzio-tasa (DT) %99.5ekoa da eta faltsu positibo tasa (FPT), berriz, %0.05; 18.trisomian DT %97,7 eta FPT %0,04 eta 13. Trisomian DT %96,1 eta FPT %0.06<sup>(102-105)</sup>). Sexu kromosomei lotutako aneuploidien kasuan, berriz, sentsibilitatea ez da horren altua, Turner sindromearen kasuan %90.3ko DT eta %0.23ko FPT zuela ikusi baitzen gaiaren inguruan egindako metaanalisi garrantzitsuenean<sup>(105)</sup>. Aipagarria da batzuetan proba honek huts egiten duela eta ez duela informazio klinikorik ematen, normalean ADN kantitate txikiegia aurkitzen delako odolean. Aipatutako

portzentajeak proba ondo atera den kasuekin kalkulatu dira, beraz, kasu guztiak kontuan izanda emaitzak apur bat desberdinak izan daitezke<sup>(106)</sup>.

## 2. HELBURUA

Amniozentesiaren eta BKBren konplikazioak ikusita ikerketa honen helburu nagusia honakoa da:

- Biloxka korionikoen biopsiak eta amniozentsiak duten **fetu galera tasa aztertzea**.

Bigarren mailako helburuak honakoak dira:

- GIB positibo diren haurdunen artean proba inbasiboei lotutako transmisio tasa eta maneiua aztertzea
- B eta C hepatitisaren duten haurdunen artean proba inbasiboei lotutako transmisio tasa eta maneiua aztertzea.

## 3. MATERIALAK ETA METODOAK

Lan hau errebisio bibliografiko bat da, eta beharrezko informazioa 2021eko urritik 2022ko martxora arte jaso da hainbat iturri desberdin erabilita, nagusiki UpToDate, Dynamed, PubMed, Cochrane Library, Springer link eta Google scholar bilatzaileak.

Batetik, sarrerako informazioa biltzeko UpToDate eta Dynamed datu-baseak erabili dira nagusiki, PubMed-eko artikulua batzuekin batera.

Bestalde, lanaren emaitza eta ondorioen atalerako beharrezko informazio zehatzagoa bilatzeko honako bilaketak egin dira:

- **UpToDate** datu basean “amniocentesis” hitza bilatu da eta “diagnostic amniocentesis” atalean sartu.
- **Dynamed** datu basean, “obstetric medicine” saileko “Pregnancy” ataleko “Screening” azpiataleko “amniocentesis” atala erabili da.
- **Google scholar**-en egindako bilaketa amniocentesis AND VIH izan da.



- **Springer link**- en egindako bilaketak honakoak izan dira: Amniocentesis AND fetal loss eta Chorionic villus sampling AND fetal loss.
- **Cochrane Library**-n “amniocentesis” eta “chorionic villus sampling” hitz gakoak erabili ziren bilaketarako.
- **PubMed** bilatzailean honako terminoak bilatu ziren: Amniocentesis AND fetal loss, Amniocentesis AND HBV, Amniocentesis AND HCV, Amniocentesis AND fetal loss eta Prenatal invasive testing AND fetal loss.

Bilaketen bidez agertutako artikuluen izenburuak irakurri ziren, gaiarekin zerikusia zuten artikuluen abstractac-ak soilik irakurtzeko.

Gaiarekin zerikusia zuten artikulua identifikatu ondoren, lanaren barruan sartzeko honako **inklusio kriterioak** erabili ziren:

- Testu osoa gazteleraz edo ingelesez egotea (polonieraz, frantsesez... soilik zeudenak baztertu egin ziren beraz)
- 2010 ondorengo artikulua izatea\*

Horrela, inklusio kriterioak betetzen zituzten 17 artikulua aukeratu ziren: 6 heriotza fetalaren ingurukoak<sup>(107-112)</sup>, 4 B hepatitisaren ingurukoak<sup>(97,113-115)</sup>, 3 C hepatitisaren ingurukoak<sup>(98-100)</sup>, 1 GIBaren ingurukoak<sup>(116)</sup> eta 3 GIB, B hepatitis eta C hepatitisaren ingurukoak<sup>(86,96,117)</sup>. Bestalde, aukeratutako artikuluetako bibliografia ere aztertu zen interesgarriak izan zitezkeenak irakurri eta erabiltzeko.

\*GIBaren kasuan 2010a baino lehenagoko ikerketak ere kontuan hartu dira HAART terapiaren eragina aztertzeko.

## **4. EMAITZAK**

### **4.1. AMNIOZENTESIA ETA BKB ETA FETUAREN HERIOTZA**

Amniozentesiari eta BKBri loturiko heriotza fetal arriskua estimatzeko 6 ikerketa aztertu dira.

Horietan lehena 2015ean Akolekar et al.-ek argitaratutako errebisio sistematikoa eta metaanalisia da<sup>(107)</sup>. Bertan 21 ikerketa aztertu ziren, amniozentesiaren inguruko 14 eta BKBri buruzko 7. Heriotza fetala <24.astea gertatutako heriotzat hartu zuten.

Ikerketa guztiak kontuan hartuta, amniozentesi taldean **%0,7ko** heriotza tasa kalkulatu zen (124.001 haurdun eta 1.107 heriotza fetal; %95KT, %0,5-0,92), baita kontrol taldean ere (771.965 haurdun eta 6.634 heriotza fetal; %95KT, %0,53-0,9) .

Kontrol taldea zuten ikerketak soilik hartuta, hots, 7 ikerketa, **%0,81eko** heriotza tasa kalkulatu zen amniozentesi taldean (guztira 42.716 haurdun eta 324 heriotza fetal). **Kontrolen artean**, berriz, **%0,69ko** heriotza tasa kalkulatu zen (138.657 haurdun eta 942 heriotza fetal). Bien arteko aldea **ez zen estatistikoki esanguratsua izan** ( $p=0,1435$ ), baina biak alderatuta **amniozentesiari egotzitako heriotza tasa** (24.astea baino lehen) **%0,11koa** izan zen.

BKBren kasuan, ikerketa guztiak kontuan hartuta **%2,36ko** heriotza tasa kalkulatu zen BKB taldean (53.890 haurdun, 1.186 heriotza fetal; %95KT, %1,68-3,16) kontrolen **%2,26arekin** alderatuta (670.696 haurdun, 25.597 heriotza fetal, %95 KT, %0,81-4,41).

Kasu honetan kontrol taldea zuten ikerketak soilik hartuta, hau da, 3 ikerketa, BKB taldean (8.899 haurdun eta 207 heriotza fetal) **%2,18ko** heriotza tasa kalkulatu zen, kontrol taldean **%1,79koa** izan zen bitartean, orduan ere aldea ez zen estatistikoki esanguratsua izan ( $p= 0,6385$ ). Prozedurari egotzitako heriotza tasa **%0,22** izan zen.

Beraz, errebisio sistematiko edo metaanalisi honen emaitza nagusia honakoa izan zen: **amniozentesiari lotutako heriotza tasa %0,11ekoa zela**, eta **BKBrena, %0,22koa**.

Bigarrena 2016an Alemanian Niederstrasser et al.-ek argitaratutako kohorte erretrospektiboa da<sup>(108)</sup>. Bertan 2001-2014 bitartean 1987 haurdun burututako proba inbasiboak aztertzen dira, 936 amniozentesi eta 1051 BKB (405 Transabdominal eta 646 Transzerbikal), izandako heriotza fetal kopurua neurtzeko. Heriotza fetala 24+0 astearen aurretik edota prozedura inbasibotik 2 aste baino gutxiagora (<2 aste) gertatutako heriotza fetal gisa definitu zen. Horrela bada, **amniozentesirako %1,18ko** heriotza tasa kalkulatu zen, **BKB TAerako 1,73koa** eta **BKB TZerako, berriz, %2,01ekoa**. Heriotza tasen arteko desberdintasuna **ez zen estatistikoki esanguratsua**

izan ( $p=0,399$ ). Ikerketa honek ez zuen kontrol talderik izan, beraz, ezin izan zen probari egotzitako heriotza tasa kalkulatu.

Hirugarrena Bakker et al.-ek 2017an argitaratutako kohorte erretrospektiboa da<sup>(109)</sup>. Bertan BKB nahiz amniozentesiari egotzitako heriotza tasa kalkulatzear gain, bertan eragin dezaketen faktoreak aztertu ziren, probari nahiz haurdunari zegozkionak.

Horretarako, 29.201 haurdun 5 taldetan banatu eta euren artean alderatu ziren. Taldeak honakoak izan ziren: lehen hiru hilekoko baheketa konbinatua (+2.hiru hilekoko ekografia) izandako 9651 haurdun, 2.hiru hilekoko ekografia soilik izandako 6.432 haurdun, BKB pairatutako 4.862 haurdun (2.029 transabdominal eta 2.833 transzerebikal, azken hauen artean 1.787 forzepe eta 7.970 kanula bidez), amniozentesia jasandako 7.970 haurdun eta amniozentesia nahiz BKB jasandako 286 haurdun.

Horrela bada, BKB jasotakoak lehen hiru hilekoko baheketa konbinatua jasotakoekin alderatu ziren, eta amniozentesi taldekoak, berriz, 2.hiru hilekoko ekografia soilik izan zutenekin. Oro har, amniozentesi eta BKB taldekoak prozedura inbasiborik jaso gabekoak baino **helduagoak, erditze gehiago izandakoak eta erretzaileak** ziren.

Ondorioztatu zen BKBren kasuan eragin handiena zuten faktoreak honakoak zirela: **lagina hartzeko saiakera bat baino gehiago egin izana, bide transzerebikalean kanula erabiltzea biopsiarako forzepea erabili beharrean, 13<sup><</sup> astean egitea** eta haurdunaldia lortzeko **ugalkortasun metodoak** erabili izana. Amniozentesiaren kasuan, berriz, **lagina lortzeko saiakera kopurua** eta **amniozentesia burutzeko arrazoia** izan ziren (anomalia fetalak edukitzea edo anomalia fetalen familia aurrekariak edukitzea). Prozedura inbasiboa burutzen zuten **profesionalen esperientzia altua heriotza-tasaren jaitsierarekin** erlazionatu zen.

Horrela, haurdunen talde osoa kontuan hartuta, (proba inbasiborako arrazoia edo haurdunaren adina kontuan hartu gabe) **BKBri** egotzitako heriotza tasa **%1,93koa** izan zen eta **amniozentesiari** egotzitakoa, berriz, **%1,25koa**. Baina esan bezala, taldeak desberdinak zirenez, proba inbasiboa egiteko arrazoi nagusiena haurdunaren adina zen  $\geq 36$  urteko haurdunen artean **%1,36, %1,03** eta **%0,48ko** heriotza-tasak egotzi zitzaizkien **BKB TZ, BKB TA** eta **amniozentesiari**, hurrenez hurren, betiere

heriotza-tasak kalkulatzeko 24.astea baino lehen gertatutako heriotzak kontuan hartuta. BKB transzerebrikalaren kasuan, alde handia ikusi zen lagina forzepe edo kanula bidez hartu zen kontuan izanda (**%3,12 vs %0,27**).

Laugarrena 2018an Malan et al.-ek argitaratutako entsegu kliniko randomizatu multizentrikoa da, Frantziako 57 zentrotan burutua<sup>(110)</sup>. Bertan, proba inbasiboetara jo aurretik lehen hiruhilekoko baheketa konbinatuan Down sindrome arrisku altua adierazten duten haurdunetan (1/5-1/270 arteko arriskua) ADN fetal askearen testa erabiltzeak heriotza-fetal tasa murrizten zuen aztertu zen zuzenean proba inbasiboetara jotzearekin alderatuta. Guztira kromosomopatia arrisku altuko 2051 haurdun aztertu ziren, bi taldeetan banatu zirenak ausaz: Zuzenean proba inbasiboa jaso zutenak (1.017) eta lehenik ADN fetal askearen testa burutu eta positibo izatekotan proba inbasiboa jaso zutenak (1.034). Bi taldeen artean **ez zen heriotza-fetal tasan desberdintasunik egon**, bi taldeetan %0,8koa izan baitzen (batean zein bestean 8 heriotza izan ziren).

Bosgarrena 2019an argitaratutako kohorte bat da, Beta et al.-ek Britainia Handian burutua<sup>(111)</sup>. Bertan ere amniozentesi eta BKBri egotzitako heriotza tasa kalkulatu zen. Horretarako guztira 43.691 haurdun hartu zituzten kontuan. Horien artean 861ek jaso zuten BKB TA eta 375ek amniozentesia. Proba inbasiborik gabeko taldean heriotza tasa %1,2koa izan zen (491/42.463), BKB taldean %1,5koa (13/861) eta amniozentesi taldean %0,8koa(3/375). Beraz, **BKBri egotzitako heriotza tasa %0,29koa** izan zen eta **amniozentesiarena, %-0,36koa** (%95KT; %-1,26tik 0,55).

Hala ere, proba inbasiboa jaso zutenen eta jaso ez zutenen arteko aldea ez zen estatistikoki esanguratsua izan batean zein bestean. Ondorioztatu zen proba inbasiboek ez zutela haurdunek euren arrisku faktoreengatik edo lehen hiruhilekoko baheketan aurkitutako ezaugarriengatik (Transluzentzia fetala, serumeko PAPP-A/ $\beta$ -hCG eta duktu benosoaren fluxua) zuten berezko heriotza fetal arriskua areagotzen.

Seigarrena 2020an Gil et al.-ek argitaratutako kohorte multizentrikoa da BKBren ondoriozko heriotza fetala aztertzea helburu duena<sup>(112)</sup>.

Belgika, Espainia eta Bulgariako zentro desberdinetako 25.863 haurdun aztertu ziren, horien artean 3.613ri BKB egin zitzaie eta 22.250i, berriz, ez. Hasiera batean bi

taldeetan izandako heriotza tasak aztertu eta alderatu ziren, eta bertan BKB taldean heriotza fetal arrisku handiagoa zela ikusi zen kontrol taldearekin alderatuta (%2,1 vs %0,9;  $p < 0.001$ ), baina bi taldeen arteko haurdunen ezaugarrien artean desberdintasun handiegia zegoenez emaitzak alderagarriak izan ahal izateko antzeko ezaugarriak zeuzkaten taldeak alderatzea erabaki zen.

Horretarako algoritmo batzuen bidez antzeko ezaugarriak zeuzkaten bi talde sortu ziren: BKB jasadako 2.122 haurdun eta 2.122 kontrol. Bi taldeetako heriotza tasak alderatzean desberdintasunik ez zegoela ikusi zen, are gehiago, BKB taldean abortu joera apur bat txikiagoa ikusi zen (%1,9 vs %2,6,  $p = 0,146$ ).

Azkenean, hori ikusita, aneuploidia arrisku altuko eta baxuko haurdunak banatuta aztertzea erabaki zen. Horrela, algoritmoaren arabera parekatutako 4.244 haurdunak aneuploidia arrisku altuko ( $n = 2.122$ ) eta arrisku baxuko ( $n = 2.122$ ) taldeetan banatu ziren, eta talde bakoitzean BKB izandakoak eta izan gabeak bereizi ziren.

Horrela bada, **arrisku altuko taldean** BKB izan zutenen artean, heriotza tasa %2,2koa izan zen eta kontrol taldean, berriz, %4,6koa, hau da, **bi aldiz baxuagoa**. Aldea estatistikoki esanguratsua izan zen, beraz, BKBk nolabaiteko “babes faktore gisa” jardun zuen.

**Arrisku baxuko**en artean, berriz, BKB taldean izandako heriotza tasa %1,6koa izan zen kontrolen %0,6aren aldean, hau da, ia **hiru aldiz handiagoa**, eta aldea ere estatistikoki esanguratsua izan zen. Beraz, talde honetan **BKBri egotzitako heriotza arriskua %1ekoa izan zen**.

Beraz, BKBk heriotza fetalean duen eragina haurdunaldiak berez duen aneuploidia arriskuaren arabera dela ondorioztatzen da. Horrela, berez **aneuploidia arrisku altua** zutenen kasuan BKB heriotza fetal arrisku txikiagoarekin erlazionatu zen, nolabaiteko “babes faktore” gisa, heriotza fetal arriskua **erdira murrizten** zuela ikusi baitzen. **Aneuploidia arrisku baxuko** haurdunetan, berriz, heriotza fetal arriskua **hiru aldiz handitzen** zuela ikusi zuten.

**1.Taula: Biloxka korionikoen Biopsiari (BKB) eta amniozentesiari egotzitako heriotza fetal tasak aztertutako ikerketetan.** Taula honetan aztertutako ikerketa nagusietan amniozentesiari eta BKBri egotzi zaizkion heriotza tasak ageri dira. Lehen zutabeetan amniozentesi taldean izandako heriotza tasa ageri da, bigarrenetan kontrol taldean (egon bada) agertutakoa eta hirugarrenean horietatik abiatuta amniozentesiari egotzitakoa. Gauza bera BKBri dagokionean. Kasu honetan ikerketa batzuek BKB transzerbikal eta transabdominalak bereizi dituzte.

Erreferentzia	Amnioz	Kontrol	Amnioz egotzia	BKB	Kontrol	BKBri egotzia
Akolekar et al., 2015 <sup>(107)</sup>	%0,81	%0,69	<b>%0,11</b>	%2,18	%1,79	<b>%0,22</b>
Niederstrasse et al., 2016 <sup>(108)</sup>	%1,8	/	/	%1,73 (TA) %2,1 (TZ)	/	/
Bakker et al. 2017 <sup>(109)</sup>	%1,56	%0,31	<b>%1,25</b>	%3,14	%1,21	<b>%1,93</b>
- ≥36 urte	%1,11	%0,63	<b>%0,48</b>	%2,43 (TA) %2,76 (TZ)	%1,40	<b>%1,36</b>
Malan et al., 2018 <sup>(110)</sup>	%0,8	%1,2	<b>-%0,36</b>	%1,5	%1,2	<b>%0,29</b>
Gil et al., 2020 <sup>(112)</sup>	/	/	/	%2,2	%4,6	1/2*
				%1,6	%0,6	X3*

Amnioz= Amniozentesia, TA= Transabdominala, TZ= Transzerbikala  
*\*Ikerketa honetan haurdunak aneuploidia arrisku altuko eta arrisku baxuko populazioetan banatu ziren BKBekin erlazioatutako heriotza tasa kalkulatzeko. Aneuploidia arrisku altuko populazioan heriotza fetal arriskua erdira murrizten zela neurtu zen BKB taldean. Aneuploidia arrisku baxuko populazioan, berriz, BKBk heriotza fetal arriskua 3aldiz handitzen zuela neurtu zen.*

## 4.2. AMNIOZENTESIA EDO BKB ETA BIRUSAREN TRANSMISIOA GIB, B HEPATITIS EDO C HEPATITISAREN BIRUSA DUTEN HAURDUNETAN

B edo C hepatitisaren duten edota GIB positibo diren haurdunetako duten transmisio bertikal (TB) arriskuaren inguruan ikerketa gutxi egin da, baina teorikoki arrisku altuagoa izan dezakete proba inbasiboak burutzean haurdunaren eta fetuaren odola nahas baitaitezke, karenen haustura edota likido amniotikoaren kutsadura hemorragikoa direla medio. Amniozentesiaren kasuan, badirudi arrisku hau bereziki altua izan daitekeela prozeduran zehar karena zeharkatu behar denean<sup>(86,96,117)</sup>, hain zuzen ere, ikerketa batean ikusi zen likido amniotikoa haurdunaren odolez kutsatzeko arriskua %85era artekoa izan zitekeela karena zeharkatzen zen kasuetan<sup>(86)</sup>. BKBren kasuan ez da haurdunetik feturako odol kutsaduraren inguruko daturik bildu.

Hain zuzen ere, egindako ikerketa gehienak amniozentesian zentratzen dira, horregatik aurrerantzean amniozentesiaren inguruan jardungo dugu ia esklusiboki.

#### 4.2.1. GIB

HAARTa erabiltzen ez zen edo honen erabilera horren zabaldua ez zegoen garaian egindako ikerketek amniozentesia bezalako prozedura inbasiboak Tberako arrisku handiagoarekin erlazionatu izan dituzte<sup>(86,96,117)</sup>.

Hori argi geratzen da López et al-ek 2010ean argitaratutako metaanalisian, zeinetan GIBaren haurdunaldiko transmisioaren inguruan ordura arte egindako ikerketak aztertzen diren<sup>(86)</sup>.

Lehenik, 1996an Frantzian egindako ikerketa bat non 1632 haurdun seropositibo aztertu ziren. Ikusi zen amniozentesia (n=13) eta amnioskopia (n= 26) jasandako haurdunetan TB tasa %36koa izan zela gainerakoena (prozedura inbasiborik gabekoena) %19koa izan zen bitartean (p<0,003). Hala ere, haurdun guztien artean (1632) %5ak baino ez zuen erditu aurreko zidobudina tratamendua jaso eta ez dago argi amniozentesia jasan zutenen artean terapia antierretrobiralaren egoera zein zen<sup>(86)</sup>.

Apur bat geroago, 1998, egindako beste ikerketa batean ere antzeko emaitzak lortu ziren, TBa amniozentesien %40an gertatu baitzen, prozedura inbasiborik gabeko haurdunetan transmisioa %15ekoa soilik izan zen bitartean<sup>(86)</sup>.

Lan berean aztertutako beste ikerketa bat 2009an Frantzian argitaratutako ikerketa prospektibo bat izan zen, ordura arte Frantzian argitaratutako ikerketa prospektiborik handiena. Guztira 9.302 haurdun seropositibo aztertu ziren (1985 eta 2006 urteen artean) 3 taldetan bana zitezkeenak: tratamendu antierretrobiralik gabeak, tratamendua jaso arren HAART tratamendupean ez zeudenak (mono- edo biterapia) eta HAART tratamendupean zeudenak. Horien artean 142ri burutu zitzaien amniozentesia.

Horrela bada, HAART tratamendupean ez zeuden haurdunetan Tberako joera handiagoa ikusi zen amniozentesia pairatu zutenen artean, estatistikoki esanguratsua izan ez bazen ere: tratamendurik gabeko taldean kasuen %25ean gertatu zen TB amniozentesi gabekoen %16aren aldean eta mono/biterapian %6,6an amniozentesirik gabekoen %3,3aren aldean. Gainera, 3. hiruhilekoan arriskua handiagoa zela ikusi zen. HAARTpean zeudenen artean, berriz, ez zen desberdintasunik ikusi bi taldeen artean,

are gehiago, amniozentesia jasan zutenen artean transmisio bertikaleko kasurik egon ez zen bezala, amniozentesirik jasan ez zutenen %1.2an eman zen TB<sup>(86)</sup>.

Hain zuzen ere, XXI. Mendeko lehen hamarkadan egindako gainerako ikerketetan ere joera bera ikusi da **HAART terapiapean** zeuden haurdunetan, ez baita transmisio bertikal kasurik ikusi (179 haurdunetatik). Kasu gehienetan karga birala kontrolpean zegoen (ikus **2.Taula**). Hala ere, ikerketa horietako batean HAART tratamendupean zeuden 10 haurdun aztertu ziren eta ikusi zen 3 kasutan karga birala ez zela detekta ezina. 3 horietako 2k kariotipo anomaloko fetua erakutsi zuten, beraz, haurdunaldia bertan behera geratzea erabaki zen; hirugarrenaren kasuan, berriz, ekografian anomalia estrukturalak detektatu ziren eta horren ondoren haurduna berehala hasi zen HAART terapiarekin, amniozentesia baino 2 aste lehenago, baina ezin izan zen karga biral detektaezinera heldu arte itxaron. Hala ere, **ez zen TBik gertatu**<sup>(86)</sup>.

Ildo berari jarraiki 2016an argitaratutako ikerketa italiar batean 2.065 haurdun GIB positibo aztertu ziren 2001-2015 urteen artean<sup>(116)</sup>. 2065 haurdunen artean %5,5ak jasan zuen teknika inbasiboren bat (n=113), baina horien artean 3 umetoki barruan hil ziren (%2,6), 14 haurdunaldi bertan behera uztea erabaki zen eta bizirik jaiotako 8ren GIBaren egoera serologikoa ezezaguna izan zen. Beraz, bizirik jaiotako gainerako 88 umeren artean (amniozentesia (n=75), BKB (n=12) edo biak (n=1) jasandakoak) **2 TB kasu** soilik egon zirela ikusi zen (%2,3, [KT%95; %0-%5,4]), biak ere **HAARTik hartzen ez zuten haurdunetan** eta 2005. urtearen aurretik.

TBko bi kasu hauen artean lehenak haurdunaldian zehar jasan zuen serokonbertsioa eta 3.hiruhilekoan diagnostikatu zen, beraz, 34.astean hasi zen lamivudina eta zidovudinaren terapia bikoitzarekin. Ordurako egina zuen BKB lehen hiruhilekoan. Karga birala ez zen inongo momentutan ezagutu. Bigarren kasuan berriz, haurduna zidovudina monoterapiarekin hasi zen 14.astean eta bigarren hiruhilekoan egin zioten amniozentesia, 2.300 kopia/ml zuela. Hirugarren hiruhilekoan 5.300 kopia/ml-ko karga birala izan zuen.

Bi kasuetan erditzean zehar zain barneko zidovudina erabili zen eta jaio osteko haurraren profilaxiarako ere zidovudina erabili zen 6 astez. Hain zuzen ere, 1994an AIDS Clinical Trial Group 076ak egindako ikerketa batean ikusi zen erditu aurretik,



erditze momentuan eta erditu ondoren zidovudina erabiltzeak TB arriskua %26tik %8ra murrizten zuela<sup>(118)</sup>.

2016ko ikerketa honetan aipatutako BKB 12 kasuak kenduta, ez da ikerketa handiegirik egin BKB eta GIBaren TB arriskuaren inguruan, baina 3 BKB aztertzen zituen beste ikerketa batean ere ikusi zen ez zela TBrik egon<sup>(86)</sup>.

**Oso aipagarria da aztertutako ikerketa guztietan HAART terapiapean zeuden haurdunetan ez zela TB kasurik eman, karga birala detektaezina izan edo ez.**

**1. Taula.** Proba inbasiboen ondoren (amniozentesia nagusiki) izandako GIBaren transmisio bertikalaren (TB) inguruan aurkitutako datuen laburpena, erabilitako tratamendu antierretrobiralaren arabera. Lopez. et al [86], 2010 artikulutik ateratako taula modifikatua da. Bertan azken 26 urteetan argitaratu diren GIBaren transmisio bertikalaren inguruko ikerketetan bildutako informazioa laburbiltzen da.

Erreferentzia	TB ratioa eta portzentaia	Hiruhilekoa	Karga biral detektaezina proba egunean
<b><i>Tto antirretobiralik gabe</i></b>			
Mandelbrot et al. (1996)	14/39 <sup>1</sup> (%36)	E	E
Tess et al. (1998)	6/15 (%40)	3.a	E
Shapiro et al. (1999)	5/9 (%55,6)	E	E
Bucceri et al. (2001)	0/3 <sup>2</sup>	E	1/3 (%33,3)
Maiques et al. (2003)	2/8 (%25)	2.a	E
Somigliana et al. (2005) <sup>3</sup>	1/10 (%10)	1.a-2.a	E
Mandelbrot et al. (2009)	3/12 (%25)	2.a-3.a	%73 <sup>4</sup>
Simoës et al. (2013)	1/7 (% 14,29)	2.a	E
<b><i>Zidovudina</i></b>			
Shapiro et al. (1999)	0/5	E	E
Bucceri et al. (2001)	0/6	2.a	5/6 (%83,3)
Maiques et al. (2003)	1/2 (%50)	2.a	E
Somigliana et al. (2005) <sup>3</sup>	1/8 (%12,5)	1.a-2.a	E
Mandelbrot et al. (2009)	3/49 (%6,1)	2.a-3.a	%73 <sup>4</sup>
Florida et al. (2016)	2/2 <sup>5</sup>	1.a-2.a	5

<b>HAART</b>			
Maiques et al. (2003)	<b>0/18</b>	3.a	21/56 (%37,5)
Somigliana et al. (2005) <sup>3</sup>	<b>0/45</b>	1.a-2.a	E
Coll et al. (2006)	<b>0/6</b>	2.a	3/6 (%50)
Ekoukou et al. (2008)	<b>0/9</b>	11/12 2.a	10/12 (%83,3)
Mandelbrot et al. (2009)	<b>0/81</b>	2.a-3.a	%73 <sup>4</sup>
Simoes et al. (2013)	<b>0/20</b>	2.a	11/20 (%55)
Florida et al. (2016)	<b>0/86</b>	E	E

E= Ezezaguna, Tto= Tratamendua  
<sup>1</sup>13 amniozentesi edo orratza erabili beharreko prozedura eta amnioskopiak hartzen ditu kontuan  
<sup>2</sup>Kordozentesi bat hartzen du kontuan. <sup>3</sup>3 biloska korionikoren biopsia (BKB) eta 4 kordonozentesi hartzen ditu kontuan. <sup>4</sup>Datu globala da, tratamendu talde guztietarako orokorra. <sup>5</sup>2 horietako bat haurdunaldian serokonbertitu zen eta 3 hiruhilekoan detektatu zen, beraz orduan hasi zen ttoarekin (Zidobudina + lamivudina) baina BKB lehen hiruhilekoan egin zitzaion. 2.kasuan karga birala 2300kopia/ml-koa zen.

#### **4.2.2. B Hepatitisa**

Sarreran aipatu dugu zein garrantzitsua den immunoprofilaxia TB arriskua gutxitzeko. Hala ere, immunoprofilaxiaren hutsegitea kasuen %5-15ean gertatzen dela kalkulatzen da<sup>(113,115)</sup>, bereziki HBeAg positibo diren edo karga biral altua ( $\geq 7$  UI/mL) dutenen kasuan; izan ere, immunoprofilaxia garai perinataleko infekzioak prebenitzeko oso eraginkorra den bezala, ez da horren eraginkorra umetoki barruan gertatutako infekzioak prebenitzeko<sup>(114)</sup>. Hain justu, hori izango litzateke amniozentesiaren arriskua, teorikoki haurra umetoki barruan dagoenean infektatuko bailitzateke.

Hala ere, eta ikerketa gutxi egin den arren, badirudi amniozentesiaren ondoriozko B hepatitisaren TB arriskua baxua dela. Hain zuzen ere, 2010eko errebisio batean (Lopez et al.<sup>(86)</sup>) aztertutako ikerketa guztien artean (4) 3 TB kasu soilik eman ziren aztertutako 150 haurdunen artean. Hori bai, bi ikerketak erakutsi zuten kasuen herenean fetuaren HBsAg positiboa zela B hepatitisaren birusaren ADNaren negatiboa zen bitartean, beraz, horrek pentsarazten du birus osoa pasatzen ez bada ere kasuen herenean posible dela birusaren partikula batzuek karga zeharkatzea.

Aipatutako 3 TB kasuak ikerketa berean atzeman ziren. Ikerketa horretan guztira amniozentesia jasan zuten 67 haurdun aztertu ziren bi taldetan banatu zirenak (35 eta

32 haurdunetako taldeetan). Lehen taldean (n=35) jaioberrien zilborresteko odola aztertu zen HBsAgaren neurketa egiteko eta bigarren taldean (n=32), berriz, umeen jarraipena egin zen 3. hilabetetik 5 urte bete zituzten arte. Guztiek jaso zuten jaioberritan B hepatitisaren txertoa eta HBeAg positiboa zuten haurdunen umeei immunoprofilaxia pasiboa ere egin zitzaizen (txertoaz gain, B hepatitisaren aurkako antigorputzak ematea). Horrela bada, lehen taldean ume bakarrak eman zuen HBsAg-erentzako positibo ahula (haurduna HBeAg positibo zen), baina denbora batera immunoprofilaxia eraginkorra izan zela ikusi zen eta antiHBsAg-ak garatu zituen, beraz, talde honetan ez zen benetako TB kasurik eman. Talde hau 65 kontroleko talde batekin alderatu zen, talde horretan bi haur izan ziren HBsAg positibo jaiotzean (%3). Beraz, jaioberritako emaitzak alderatuta ikusi zen bien artean ez zegoela estatistikoki esanguratsua zen desberdintasunik (%2.9 vs %3).

Hortaz, aipatutako 3 positibo kasuak (denboran zehar mantendu zirenak) bigarren taldean agertu ziren, hirurak ere haurdun HBeAg positiboek haurrak ziren (egindako beste ikerketak HBeAg egoera ezezaguneko edo prebalentzia baxuko haurdunetan egin ziren<sup>(86)</sup>). Hala ere, kontrol taldeekin alderatuta (n=3.454) ikusi zen amniozentesia jasan zutenen eta jasan ez zutenen arteko TB arriskua bertsua zela, bi taldeen artean ez baitzegoen estatistikoki esanguratsua zen desberdintasunik (%9,4 vs %11). Gainera, esan bezala talde honetako positibo guztiak haurdun HBeAg positiboetan eman ziren, beraz, esan daiteke HBeAg positiboek artean (n=10/32) %30ak eman zuela positibo, HBeAg positibo ziren kontrolen %14aren aldean, hala ere, hau ere ez zen estatistikoki esanguratsua izan<sup>(86)</sup>.

Beraz, ikerketa horren arabera **HBeAg positibo diren haurdunetan amniozentesiari atribugarria zaio TB kasuen %16**, nahiz eta emaitzak ez ziren estatistikoki esanguratsuak izan.

2014an argitaratutako kohorte batean, berriz, **karga biral altuko haurdunetan ( $\geq 7 \log_{10} \text{UI/mL}$ ) burututako amniozentesiak TB arriskua handitzen zuela ikusi zen** (%50 vs %4,5) eta gainera, aldea estatistikoki esanguratsua izan zen ( $p < 0,006$ )<sup>(115)</sup>.

Ikerketa honetan 261 haurdun eta ume aztertu ziren bi taldeetan bana zitezkeenak, haurdunaldian zehar amniozentesia jasandakoak (n=63) eta amniozentesirik gabeak

(n=198). Haurren jarraipena egin zen jaio eta 7-12 hilabetetara haien egoera serologikoa zein zen aztertzeko, eta ikusi zen amniozentesi taldean 4 TB kasu egon zirela (4/63 → %6,3) eta kontrol taldean, berriz, 5 (5/198 → %2,5). Hala ere, bien arteko desberdintasuna ez zen estatistikoki esanguratsua izan ( $p=0,226$ ). Datuak haurdunaren HBeAg egoeraren arabera estratifikatzerako garaian ere ez zen desberdintasunik ikusi (%13,6 vs %4,2,  $p=0,112$ ), baina lehen aipatu bezala haurdunaren karga biralaren arabera estratifikatzean bai; izan ere, TB kasu guztiak 500kopia/mL-tik gorako karga birala zeukaten haurdunetan gertatu ziren (%17,4 vs %4,2) eta aldea bereziki nabarmena izan zen ADN birala  $\geq 7 \log_{10}$  UI/mL zen kasuetan (3/6 amniozentesi taldean vs 3/67 kontrol taldean; %50 vs %4,5)<sup>(115)</sup>.

2018an egindako kohorte batean guztira B hepatitisaren zuten 748 haurdun eta haien fetu edo umeak aztertu ziren<sup>(114)</sup>. Batetik, jaiotzean izandako egoera serologiko-biologikoa (HBsAg eta ADN birala) aztertu zen eta ondoren jarraipena egin zitzaion 7. eta 12. hilabeteetan. Horien artean 143k jasan zuten amniozentesia. 143 jaioberriren artean 13k (%9) eman zuten positibo HBsAg edota B hepatitisaren biruserako (6k bietarako, 2k HBsAg-rako eta 5k ADNrako). Beste taldean, berriz, 45 positibo izan ziren (%7,44) (10 bietarako, 11 HBsAg, 24 ADN), hala ere, aldea ez zen estatistikoki esanguratsua izan. Hori bai, jarraipenean (7-12 hilabetera) guztira 7 TB kasu soilik mantendu ziren; 4 amniozentesi taldekoak (%2,8) eta 3 (%0,5) amniozentesirik gabeko taldekoak, kasu honetan aldea estatistikoki esanguratsua izan zen ( $p=0,028$ ). Denak ere tratamendu antibiralik gabeko, HBeAg positibo (4/49 → %8,16) eta karga biral altuko (7,2-8,34  $\log_{10}$  IU/mL, 4/37 → %10,81) haurdunetatik jaiotako haurrak izan ziren.

Beraz, amniozentesiak B hepatitisaren **immunoprofilaxiak huts egiteko arriskua 5,64 aldiz handitzen zuela kalkulatu zen** (RR 5,64 %95 KT, 1,28-24,93), **bereziki haurdunaren karga birala altua ( $\geq 7 \log_{10}$  IU/mL) eta HBeAg positiboa bazen**<sup>(114)</sup>.

#### 4.2.2.1 ANTIBIRALEN ERABILERA

Oso ikerketa gutxi egin da tratamendu antibiralak B hepatitisaren TB arriskua gutxitzeko izan dezakeen gaitasunaren inguruan, baina aipatutako 2018 kohortean hau ere aztertu zen<sup>(114)</sup>. Lortutako emaitzak ez ziren estatistikoki esanguratsuak izan, baina tratamendupean zeuden 80 haurdunen (15 amniozentesi taldean eta 65 kontrolean)

artean ez zen TB kasurik agertu 7-12 hilabetetara (0/80→%0 tratamenduarekin, 7/668→%1,05 tratamendurik gabe,  $p>0,999$ ). Emaitzak karga biralaren arabera estratifikatzean ikusi zen karga biral altuko haurdunetan ( $\geq 7 \log_{10} \text{IU/mL}$ ) **tratamendu antibiralak modu nabarmenean jaisten zuela TB arriskua** (%0 vs %4,9,  $p=0,202$ ), **bereziki amniozentesia izandakoen artean** (%0 vs %14,29,  $p= 0,554$ ).

Haurdunaldian zehar erabilgarriak izan daitezkeen eta TB murrizten lagun dezaketen antibiralak lamibudina (arriskua gutxitzen du baina ez deuseztu eta esnearen bitartez kanporatzen da), telbibudina eta tenofobir-a (nukletidoen analogoa) dira. Karga biral altuko haurdunetan **tenofobir**-a izango litzateke lehen aukerako tratamendua, eraginkorrena izateaz gain, 2 urtera erresistentzia garatzeko arrisku txikiena duena baita. Bestalde, 3. Hiruhilekoan B hepatitisaren aurkako antigorputzak erabiltzea lamibudina, telbibudina edo tenofobir-a erabiltzea bezain eraginkorra dela ikusi da<sup>(113)</sup>.

**3.Taula. B hepatitisaren duten haurdunetan izandako transmisio bertikal kasuak amniozentesi taldean vs amniozentesirik gabeko kontrol taldean. Amniozentesi taldekoen HBeAg egoera ere adierazten da. Lopez et al [86], 2010 artikulutik ateratako taula modifikatua da. Bertan azken 28 urteetan B hepatitisaren transmisio bertikalaren inguruan argitaratu diren ikerketa nagusien laburpen bat egiten da.**

Errefrentzia	Transmisio tasa amniozentesia	HBeAg	Transmisio tasa kontrola
Lopez et al. [86], (2010)	3/150 (%2) <sup>1</sup>		
- Ko et al. (1994)	3/32 (% 9,4)	10/67	%11
- Ko et al. (1994) <sup>2</sup>	3/10 (%30)		%14
- Grosheide et al. (1994)	0/15 (%0)	2/15 (%13)	Ez zegoen
- Alexander et al. (1999)	0/21 (%0)	1/21 (%4,8)	Ez zegoen
- Towers et al. (2001)	0/47 (%0)	E	3/72 (%4)
Yi et al. (2014)	4/63 (%6,3)	22/63 (%35)	5/198 (%2,5)
Han et al. (2018)	4/143 (%2,8)	49/143 (%34)	3/605(%0,5)

E= Ezezaguna, <sup>1</sup>4 Ikerketak kontuan hartuta <sup>2</sup>Transmisioa HBeAg + en artean.

### 4.2.3. C Hepatitis

Amniozentesia arrisku faktoretzat hartu bada ere, egia esan ez dago amniozentesiaren eta C hepatitisaren transmisioaren arteko lotura aztertzen duen ikerketa gehiegi.

Oro har, C hepatitisaren TB gertatu dela esaten da 2 hilabetetik gorako haur baten serumean C hepatitisaren RNA detekta daitekeenean 2 neurketatan, betiere bi neurketak 3 hilabete edo gehiagoko tartearekin egin badira. 18 hilabetetik gorako haur batean C hepatitisaren birusaren aurkako antigorputzak edukitzeak ere balioko luke (horren aurretik amak pasatako antigorputzak izan ditzake infektatuta egon gabe).

Autore gehienek TB tasa %5 inguruan kokatzen dute<sup>(96,98,100)</sup>, hala ere %10 ingurura igo daiteke (batzuen esanetan baita %19ra ere<sup>(99)</sup>) GIB koinfekzioa duten haurdunetan. Bestalde, C hepatitisaren aurkako antigorputzak daudenean eta karga birala negatiboa denean autore batzuek TB tasa %1,7ra jaits daitekeela diote<sup>(99)</sup>.

Beraz, esan daiteke TB arriskua hainbat faktoreren menpekkoa dela. Batetik, **karga birala**; izan ere, zenbat eta altuagoa izan orduan eta arriskutsuagoa da, bereziki  $10^6$ /mL-tik gorakoa denean. Bestetik, **GIB koinfekzioa**, arriskua %19raino igo daitekeela diote batzuek<sup>(99)</sup>, beste batzuek, berriz, TB arriskua 2,56 aldiz handitzen duela<sup>(98)</sup>, hala ere, HAART terapiak arrisku hau nabarmen murrizten du (autore batzuen arabera %8,7 ingurura<sup>(99)</sup>, beste batzuen esanetan koinfekziorik gabekoen mailara<sup>(98)</sup>). Honakoak ere aipagarriak dira: odol periferikoko zelula mononuklearren infekzioa, zain barneko drogen kontsumoa, infekzio aktiboa, transaminasen igoera eta faktore obstetrikokoak (mintzen haustura goiztiarra edota **amniozentesia**)<sup>(98,99)</sup>.

Amniozentesia TB arrazoi moduan ikertzen duten lan gutxi argitaratu da. Horietako bat López et al-ek egindako 2010eko errebisioa da non 1999an Delamare et al.-ek egindako ikerketa aipatzen den<sup>(86)</sup>. Bertan, C hepatitiserako seropositibo ziren eta amniozentesia burutu zitzaizen 22 haurdun aztertu ziren. Horien artean 16k RNA biral positiboa zuten. Ez zen TB kasurik egon (10 jaioberriren egoera serologikoa baino ez zen aztertu), hala ere, RNA biral positibodun haurdunetatik jaiotako ume batean RNA birala aurkitu zen likido amniotikoan, baina ondoren umea ez zen infektatu.

Era berean, López et al.-ek 2001ean argitaratutako kasu bat ere aipatzen dute. Bertan C hepatitisdun eta amniozentesia jasandako haurdun batek bere umeari infekzioa pasatu ziola adierazten da.

2010eko Valledares et al.-en errebisioan amniozentesia jasandako eta karga biral altuko haurdunen artean TBa %6,3koa izan daitekeela adierazten da lan bakarrean oinarrituta<sup>(99)</sup>. Kasu hauetan berezko TB arriskua %5ekoa izango litzateke, beraz, horrek amniozentesiari egozgarri zaion %1,3ko TBa adieraziko luke.

2022an Cimpoa et al.-ek argitaratutako errebisio batean 2001ean argitaratutako kasu kontrol ikerketa bat aipatzen da<sup>(117)</sup>. Bertan C hepatitis zuten 161 haurdun aztertu ziren eta 51ri burutu zitzaien amniozentesia. Hala ere, kontrol taldean eta amniozentesi taldean izandako TB tasak bertsuak izan ziren, beraz ikerketa honen arabera ere ez zirudien amniozentesiak TB arriskua areagotzeko faktore independente gisa jokatzeko zuenik.

Gaiaren inguruko Kanadako ginekologia eta obstetrizia elkarteko (SOGC) 2014ko gida klinikoetan, berriz, informazio kontrajarria agertzen da<sup>(96)</sup>. Batetik, kasu-kontrol ikerketa bat aipatzen da, non amniozentesia jasandakoen portzentajea antzekoa den ume infektatuen (8/51, %15,68) eta infektatu gabeen artean (28/110, %25,45). Alabaina, 44 TB kasuren ikerketa ere aipatzen da. Bertan ikusi zen 44 TB kasuren artean 10ek amniozentesia jasan zutela haurdunaldian (%22,5), hau da, populazio orokorrean ikusten den baino kantitate handiagoan (Osakidetzan %5, 150/3000). Bestalde, gida berean beste kasu bat ere aipatzen da. Kasu honetan biki biamniotiko batzuen non bi amniosetako bakarrean burutu zen amniozentesia. Hain justu biki hori izan zen infektatu zen bakarra. Hala ere, amniozentesirik jasan gabekoen artean ere ikusi izan da bikietako bat infektatzea eta bestea ez<sup>(98)</sup>.

## **5. EZTABAIDA**

### **5.1. AMNIOZENTESIA ETA BKB ETA FETUAREN HERIOTZA**

Errebisio bibliografiko honetan ikusi da amniozentesiari eta BKBri egozgarria zaien hilkortasun tasa tradizionalki uste zena baino txikiagoa izan daitekeela, nahiz eta ikerketen artean desberdintasun handiak dauden.

Amniozentesiaren kasuan, probari %1eko hilkortasun tasa egotzi izan zaio klasikoki. Datu hori gaiaren inguruan egindako entsegu kliniko randomizatu bakarrean oinarrituta (Tabor et al., 1986<sup>(11)</sup>) lortu zen, baina azken urteetan egindako ikerketek erakutsi dute portzentaje hori ziurrenik askoz ere txikiagoa dela. Izan ere, izatez, amniozentesiari egotzitako heriotza-tasa kalkulatzeko ikerketa mota egokiena entsegu kliniko randomizaturik bada ere, aipatutakoa orain dela 30 urte baino gehiago egindakoa da eta harrezkero aldaketa handiak egon dira. BKBren kasuan, berriz, ez da honen inguruko entsegu kliniko randomizaturik egin, baina klasikoki %1-2ko hilkortasun tasa egotzi izan zaio<sup>(107)</sup>.

Errebisio honetan aztertutako ikerketetan, berriz, bestelako datuak lortu dira. Amniozentesiaren kasuan aztertutako 4 ikerketetan %0,36tik %1,25era bitarteko heriotza tasak lortu dira (%-0,36, %0,11, %1,18 eta %1,25)<sup>(111,107-109)</sup> eta BKB kasuan, berriz, aztertutako 4 ikerketetan %0,22 eta %2,01/ %1,73era artekoak, bide TZ eta TAean, hurrenez hurren (%0,22, %0,29, %1,93, %2,01/%1,73)<sup>(107,111,109,108)</sup>.

Hainbat arrazoi egon daitezke emaitzak horren heterogeneoak izateko.

Batetik, amniozentesiaren kasuan kalkulaturako %1,18ko heriotza-tasa eta BKBrako kalkulaturako %2,01/%1,73 (TZ/TA) heriotza tasak Niederstrasser et al.-en ikerketatik ateratakoak dira<sup>(108)</sup>, baina **ikerketa honetan ez zen kontrol talderik erabili**, beraz, **ezin izan zen proba inbasiboei espezifikoki egotzitako heriotza-tasa kalkulatu**, ez baitzen haurdunen fetuen berezko heriotza arriskua zenbatekoa zen kalkulatu (amniozentesi/BKBrik gabe), beraz, datu horiek ez dira besteekin alderagarriak.

Horrela bada, kontrol taldea zuten ikerketak soilik kontuan hartuta amniozentesiarentzako %-0,36, %1,25 eta %0,11ko heriotza tasak kalkulatu dira eta BKBrako, berriz, %0,29, %1,93 eta %0,22. Bi kasuetan lortutako lehen bi emaitzak kohorte erretrospektiboetatik lortu dira<sup>(111,109)</sup> eta azkena, metaanalisi batetik<sup>(107)</sup>.

%1,25 (Amniozentesia) eta %1,93 (BKB)ko hilkortasun tasak Bakker et al.-en ikerketatik lortutakoak dira<sup>(109)</sup>. Kontuan izan behar da ikerketa hau erretrospektiboa dela eta alderatzeko erabilitako taldeen artean heterogeneotasun handia dagoela. Izan ere, proba inbasiboen taldeko haurdunak helduagoak, erditze gehiago izandakoak eta



erretzaileak dira eta dakigunez haurdunaren adin aurreratua eta erretzaile izatea haurdunaldirako arrisku faktoreak dira<sup>(119)</sup>. Honen eragina nabarmen nabaritzen da kasuak eta kontrolak adinaren arabera estratifikatzerakoan,  $\geq 36$  urtekoak soilik aztertzen direnean alegia, kasu honetan amniozentesiari egotzitako hilkortasun-tasa %0,48ra jaisten baita eta BKBena %1,36ra bide TZero eta %1,03ra bide TAerako. Horrez gain, nabarmentzea merezi du bide TZearen laginak hartzeko forzepsa edo kanula erabiltzen den kontuan izanda alde handia dagoela heriotza-tasan (%3,12 vs %0,27). Gainera, ikerketan bertan adierazten da ez zela lortu hasiera batean ikerketan sartutako haurdunen %20aren jarraipena egitea. Beraz, ziurrenik horrek ere arriskua gainestimatzeko eragin zezakeen, jarraipenean galtzen diren kasuak eboluzio ona izandako kasuak izan ohi baitira.

Aipatutako beste kohorte ikerketa erretrospektiboak (Beta et al.)<sup>(111)</sup> amniozentesirako lortutako %0,36ko heriotza-tasa, berriz, ziurrenik arrisku errealearen azpiestimazioa izango da, amniozentesia nolabaiteko “babes faktore” gisa agertzen baita. Azken finean ezin da ahaztu ikerketa erretrospektiboa dela, honek dituen mugekin, besteak beste, hautatze alborapena (hau ekiditen saiatu badira ere kohorteak sortzeko aleatorizazioa erabilita). Horrez gain, pentsatzekoa da azpiestimazio hori amniozentesia burutzen dutenen artean egon daitekeen borondatezko abortu kantitate handiagoarekin ere egon daitekeela erlazionatuta, kariotipaketan aneuploidiaren bat detektatuz gero ohikoa izaten baita haurdunaldia amaitzeko erabakia hartzea. Hortaz, amniozentesi taldean heriotza espontaneo gutxiago egongo da hauek fetu euploideei dagozkienak soilik izango direlako. Kontrolatan, berriz, fetu euploide nahiz aneuploideen heriotza espontaneoak egongo dira, beraz, azkenean heriotza espontaneo kantitatea handiagoa izan daiteke eta horrek amniozentesiaren heriotza espontaneoaren arriskua minimizatzea eragingo luke.

BKBren kasuan ikerketa honetan lortutako emaitza, berriz, %0,29, bat dator metaanalisian lortutakoarekin %0,22 (Akolekar et al)<sup>(107)</sup>. Kasu honetan metaanalisitik lortutako emaitza 3 ikerketatan oinarrituta lortu zen. Amniozentesiaren kasuan, berriz, %0,11ko heriotza tasa kalkulatu zen kontrol taldedun 7 ikerketatan oinarrituta. Bai BKBren kasuan eta bai amniozentesiaren kasuan aipatutako ikerketa guztiak 1.000 haurdunetik gorakoak izan ziren.

Beraz, metaanalisi honek ere bere mugak dituen arren, ikerketen artean egon daitekeen balizko heterogeneotasuna eta ikerketa hauek euren datuak bildu eta aztertzeko erabilitako metodoak kasu, pentsatzekoa da lortutako emaitzen artean metaanalisitik lortutakoa dela fidagarriena, hau da, ziurrenik aipatutako portzentajeen artean **%0,11ko heriotza-tasa egozgarria** izango da errealitateari gehien hurbiltzen zaiona amniozentesiaren kasuan (zenbaki hau bat dator 2010a baino lehenagoko beste ikerketa batzuetako emaitzekin ere)<sup>(107)</sup> eta **%0,22koa BKBren** kasuan. Hala ere, kontuan izan behar da emaitza hauek esperientzia handiko profesionalek burututako amniozentesi eta BKBekin kalkulatu dela, beraz, pentsatzekoa da, urtean amniozentesi/BKB gutxiago egiten diren edo horren prestatuta ez dauden zentroetan tasa apur bat altuagoa izan daitekeela.

Horrez gain, BKBren kasuan, aipagarria da heriotza fetal arriskua haurdunak berez duen aneuploidia probabilitatearen arabera dela ikusi dela beste kohorte erretrospektibo multizentriko batean<sup>(112)</sup>. Horrela bada, ikusi dute aneuploidia arrisku altuko haurdunetan BKBk babes faktore gisa jokatzeko duela, heriotza fetal arriskua erdira murrizten baitu. Aneuploidia arrisku baxuko haurdunetan, berriz, arrisku hori hiru aldiz handitzen dela ikusi da eta %1eko heriotza tasa kalkulatu da kasu horietarako. Hala ere, kontuan izan behar da portzentaje hori ezin zaiola osoki BKBri egotzi, ezin baitira ahaztu BKB jasaten duten haurdunen ezaugarri demografiko eta haurdunaldiaren ezaugarriak.

Beraz, ikerketa horretan lortutako emaitza esanguratsuen BKBk aneuploidia arrisku baxuko haurdunetan **heriotza-tasa hiru aldiz handi dezakeela** da, ondorio hori aipatutako arrisku faktoreen arabera doiketa egin ondoren atera baitzuten. Hala ere, esan beharra dago termino erlatiboetan igoera honek handia ematen badu ere, bestelako arrisku faktorerik gabeko haurdunaldietan BKB ondorengo heriotza fetal arriskua txikia eta populazio orokorraren antzekoa edo apur bat handiagoa izango dela.

Azkenik, ezin da ahaztu aipatutako ikerketetan lortutako emaitzak ez direla estatistikoki esanguratsuak izan, beraz, proba inbasiboak pairatu dituzten artean heriotza fetalerako joera apur bat handiagoa ikusi bada ere populazio orokorrarekiko aldea ez da esanguratsua izan. Bestalde, kontuan izan behar da gaiaren inguruko

ikerketa guztiek proba inbasibo hauen arrisku erreala gainestimatzeke eta azpiestimatzeke arriskua dutela bi arrazoi nagusiren ondorioz. Batetik, amniozentesia/BKB egitera bultzatu duen arrazoia bera heriotza fetalerako arrisku faktorea izan daiteke, hala nola, haurdunaren serumeko AFP maila altuak (ikerketa batean heriotza fetal arriskua 8 aldiz handiagoa dela ikusi da<sup>(11)</sup>), haurdunaren adina<sup>(119)</sup>, anomalia fetalak<sup>(109)</sup>, haurdunaldian zehar odol jario baginala edo aurretiko abortuak eduki izana (lehen hiruhilekoan  $\geq 3$  abortu eduki izana edo bigarren hiruhilekoan aborturen bat eduki izana<sup>(25)</sup>), etab. Horregatik, honek arriskua gainestimatzea eragin dezake. Bestetik, lehen aipatu bezala, proba inbasiboen ondoren egoten den borondatezko abortu kopuru altuagoak probaren arrisku erreala azpiestimatzea eragin dezake heriotza espontaneo gutxiago gertatuko baita.

## **5.2. AMNIOZENTESIA EDO BKB ETA BIRUSAREN TRANSMISIOA GIB, B HEPATITIS EDO C HEPATITISAREN BIRUSA DUTEN HAURDUNETAN**

### **5.2.1. GIB**

Gaiaren inguruan ez da ikerketa gehiegi egin eta egindako ikerketak nahiko txikiak izan dira, horregatik, zaila da lortutako emaitzak baloratzea. Gainera, alde handia dago TBean haurdunak darabilen GIBaren aurkako tratamenduaren arabera.

Batetik, inolako **tratamendurik gabeko haurdunak** dauzkagu. Honen inguruan egindako ikerketa gehienak oso zaharrak dira eta haurdun gutxikoak (Ikus **2.Taula**), hain zuzen ere, ikerketa guztiak bateratuta ere 140 haurduneko taldea soilik osatzen dute. Beraz, ikerketa hauetatik ateratzen diren emaitzak zalantzazkoak dira. Hala ere, ikerketa handienek, Mandelbrot et al. (1996) eta Tess et al. (1998)-enak, alegia, amniozentesiaren ondorengo TBa %36 eta %40 ingurukoa dela kalkulaten dute hurrenez hurren, hau da, berezko %19-%15eko arriskua baino 2-3 aldiz handiagoa<sup>(86)</sup>.

Bestetik, **HAART tratamendua erabiltzen ez duten baina tratamenduren bat darabilten haurdunak** daude (gehienetan zidovudina mono edo biterapian), hauetan TB arriskua tratamendurik gabekoen artean baino txikiagoa dela ikusi da, baina hala ere, amniozentesirik jasaten ez dutenena baino handiagoa, 2 aldiz handiagoa (2009,

Mandelbrot et al. %6,6 vs %3,3)<sup>(86)</sup>. Egia da emaitzak ez direla estatistikoki esanguratsuak izan, baina hau lagin tamaina txikiegiari zor zaio ziurrenik.

Azkenik, HAART terapia garaian egindako ikerketa guztiak bat datoz, orain arte egindako ikerketa guztietan **HAARTpean** zeuden haurdunen **artean ez zen TB kasurik egon** amniozentesia jasandakoen artean<sup>(86,96,116,117)</sup>.

Beraz, proba inbasibo bat egin aurretik, logikoa eta gomendagarria da, emakume seropositiboaren artean karga birala eta egoera terapeutikoa zein diren ezagutzea. Horrela, HAARTpean ez dauden edota karga biral altua duten kasuetan proba inbasiboa atzeratzea gomendatzen da eta baita test ez inbasiboak (ADN fetalaren testa) egitea baloratzea ere.

### 5.2.2. B Hepatitisa

B hepatitisari dagokionean ere ez da ikerketa gehiegi egin eta egindako gehienak oso haurdun gutxirekin egindakoak dira, hala ere, denak bat datoz honakoan, TB arriskua altuagoa da **HBeAg positiboa duten haurdunetan, ADN karga biral altua duten haurdunetan** (eskuarki  $\geq 7 \log_{10}$  IU/mL) eta **tratamendu antibiralik ez darabiltenetan**<sup>(86,96,97,113-115,117)</sup>. Kasu horietarako amniozentesiak TB 5,6 aldiz handi dezakeela kalkulatu da hiru faktoreak batera aztertzen dituen ikerketa bakarrean<sup>(114)</sup>.

Hala ere, emaitza hori ikerketa bakarrean oinarrituta dagoenez, Han et al.-en 2018ko kohortean<sup>(114)</sup>, ez da guztiz fidagarria, bereziki berau gaiaren inguruan egindako kohorte handiena bada ere aztertutako positibo kopurua ez delako oso altua ( $n = 7$ ). Gainera, ikerketak beste hainbat muga ere baditu. Batetik, kohorte bat da, horrek dituen mugekin (oroitze alborapena eta hautatze alborapena); bestetik, alderatutako taldeak ez dira guztiz alderagarriak, amniozentesi taldekoen artean adinaren batez bestekoa eta edukitako ume kopurua altuagoa baitzen. Horrez gain, antibiralak erabiltzerako garaian heterogeneotasun handia egon zen, eta oso pauta desberdinak erabili zituzten.

Bestalde, zehazki amniozentesiari egotzitako TB tasa kalkulatzeko zailagoa da, bereziki, aipatutako faktoreen arabera baita, hain zuzen ere karga biral baxuko,

HBeAg negatiboko eta tratamendu antibirala jasotzen duten haurdunetan ez dirudi amniozentesiak TB arriskua modu esanguratsuan areagotzen duenik<sup>(86,113-115)</sup>.

Horrela bada, aztertutako ikerketetan TB tasa desberdinak agertu dira, baina ikusi da HBeAg positibo diren haurdunetan amniozentesiari egozgarri zaion TB %16ra artekoa izan daitekeela eta berezko arriskua 2-3 aldiz handitzen duela. Hala ere, hau 1994ko ikerketa batetik ateratako emaitza da, 3 kasu positibo soilik kontuan hartuta<sup>(86)</sup>. Hain zuzen ere, geroago egindako ikerketetan %8-9ko tasak lortu dira. Biak ere lagin txikietan oinarritutako ikerketa erretrospektiboetatik lortuak (Yi et al.<sup>(115)</sup>, Han et al.<sup>(114)</sup>)

Karga biral altuko haurdunei dagokienez, amniozentesiari egozgarri zaion TB tasa oraindik eta altuagoa izan daitekeela diote aztertutako ikerketek. Gainera, badirudi karga birala handitzen doan heinean TB arriskua ere handitu egiten dela. Hain zuzen ere, karga birala  $\geq 7 \log_{10} \text{UI/mL}$  den kasuetarako amniozentesiari egozgarri zaion TB %45era artekoa izan daitekeela kalkulatu dute ikerketa batean, hala ere, kontuan izan behar da hau kalkulatzeko erabilitako lagina oso txikia dela (6 haurdun), beraz, emaitza hau ziurrenik gainestimazioa izango da<sup>(115)</sup>. Hain zuzen ere, 2018ko Han et al.-en kohortean karga biral altuko ( $\geq 7 \log_{10} \text{UI/mL}$ ) 49 haurdun ikertuta **%10,8 TB** arriskua egotzi zitzaion amniozentesiari<sup>(114)</sup>. Beraz, badirudi lagina handitzean TB egozgarria gutxitu egiten dela, horregatik, argi dago gaiaren inguruko ikerketa handiago bat beharrezkoa dela amniozentesiaren benetako arriskua estimatu ahal izateko.

Azkenik, antibiralen erabilerari dagokionez, gaiaren inguruan ikerketa bakarra egin bada ere, aipatutako 2018ko Han et al.-en kohortea, eta beraz, ikerketa sakonago bat beharrezkoa den arren, tratamendu antibiralak TB arriskua modu nabarmenean jaisten duela ematen du (%4,9tik %0ra), bereziki amniozentesia izandakoen artean (%14,29tik %0ra)<sup>(114)</sup>. Hori bai, ezin da ahaztu emaitzak ez zirela estatistikoki esanguratsuak izan, seguraski laginaren tamaina txikiegia izategatik.

Kasu honetan ere, amniozentesia burutu aurretik, haurdunaren egoera serologikoa aztertzea eta proba inbasiboaren arrisku-onura erlazioa baloratzea gomendatzen da. Arrisku altuko haurdunetan ADN fetalaren testa egitea baloratu daiteke, betiere fetua morfologikoki normala denean.

### 5.2.3. C Hepatitisa

C hepatitisaren inguruan aurrekoen inguruan baino oraindik eta ikerketa gutxiago egin da. Horregatik, posible da amniozentesiak TB arriskua apur bat handitzea, ez gehiegi, baina ezin da amniozentesiari egozgarri zaion TBa adierazten duen portzentaje garbirik eman. Hori bai, badirudi amniozentesirik gabe ere TBERako arrisku faktore gisa jokaten duten faktoreak, hala nola, karga biral altua ( $10^6/\text{mL}$ -tik gora) eta GIB koinfekzioa, amniozentesia pairatzen dutenentarako ere arrisku faktoreak direla<sup>(98-100)</sup>.

## 6. ONDORIOAK

Gaur egun (2022an) eskuragarri dagoen ebidentzian oinarrituta esan dezakegu amniozentesia eta BKBri lotutako heriotza tasak klasikoki estimatutakoak baino baxuagoak izan daitezkeela. Hain zuzen ere, aztertutako ikerketek erakutsi dute ez dagoela ezberdintasun esanguratsurik 24astea baino lehenagoko fetuaren heriotza-tasari dagokionean proba inbasiboak jasan dituzten eta jasan ez dituzten haurdunen artean. Hala ere, proba inbasiboak pairatu dituzten haurdunek joera apur bat handiagoa erakutsi dute heriotza fetalerako, beraz, horretan oinarrituta, amniozentesiari egotz dakioken hilkortasun tasa %0,11 ingurukoa dela kalkulaten da eta BKBri, berriz, %0,22 ingurukoa bide transabdominaletik burutzen denean (betiere esperientzia altuko profesionalek burututa). Kontuan izan behar da halaber, posible dela arrisku hau proba inbasiboetara jotzen duten haurdunen berezko ezaugarriekin erlazionatuta egotea eta ez proba inbasiboarekin berarekin. Beraz, oraindik ere gaiaren inguruko ikerketen artean heterogeneotasun handia dagoenez emaitza argiagoak lortzeko ikerketa gehiagoren beharra dago.

Era berean, heriotza fetal arriskua handitzen duten arrisku faktore gisa honakoak aipatu behar dira BKBren kasurako: bide transzerebrikalean kanula erabiltzea forzepso erabili beharrean, 13<asteen egitea eta haurdunaldia lortzeko ugalkortasun metodoak erabili izana. Amniozentesiaren kasuan, berriz, amniozentesia burutzeko arrazoia (anomalia fetalak edukitzea edota hauen familia aurrekariak).

Infekzio birikoen kasuan, egia da eskuragarri dagoen informazioa kasu gutxi aztertzen dituzten ikerketetan dagoela oinarrituta, beraz, kontu handiarekin interpretatu behar

da. Horregatik, oso baliagarria izan daiteke proba inbasiboetara jo aurretik haurdun hauei eskuragarri dauden proba ez inbasibo guztiak eskaintzea, lehen hiruhilekoko baheketa eta, beharrezkoa denean, ADN fetal askearen testa kasu.

Horrez gain, GIB birusaren TBari dagokionean, argi ikusi da HAART terapiapean egoteak modu nabarmenean murrizten duela TB arriskua amniozentesia burutzen duten haurdunetan, egindako ikerketetan ez baita TB kasurik hauteman ezta karga birala detekta ezina ez zen kasuetan ere. Horregatik, haurdun GIB positiboek amniozentesi bat burutu behar zaienean oso garrantzitsua da hau **HAART terapiapean** egitea (gutxienez 2 astetan zehar jasotako terapia). Haurduna tratamendurik hartzen ari ez bada eta horrenbeste itxaron ezin bada, prozeduran zehar zain barneko zidovudina ematea gomendatzen da eta probaren ondoren HAARTari ekitea. Probaren aurretik karga birala ezagutzea ere gomendatzen da, eta ahal dela hau detekta ezina izatea. Egindako ikerketak amniozentesian zentratzen dira batez ere, beraz, kasu hauetan aukerako metodo inbasiboa amniozentesia izatea gomendatzen da.

B hepatitisari dagokionean TBean eragina duten faktore garrantzitsuenak **HBeAg positiboa**, **ADN karga biral altua** eta **antibiralik ez erabiltzea** direla ikusi da. Horregatik proba inbasiboa egitea beharrezkoa den kasuetan probaren aurretik ADN biralaren eta HBeAg-ren neurketa egitea gomendatzen da, hauek positibo izatekotan TB arriskua handiagoa izan daitekeela kontuan izanda. Hala ere, ikusi da, oro har, amniozentesiari egotzitako TBa ez dela oso altua. Horrez gain, aipagarria da karga biral altuko haurdunetan **tenofobir**-a dela aukerako antibirala, eraginkorra izateaz gain, erresistentziak garatzeko arrisku baxuena duena delako eta modu nabarmenean jaisten duelako TB arriskua. GIBaren kasuan bezala, kasu honetan ere amniozentesia izango da aukerako proba inbasiboa.

C hepatitisaren inguruan ikerketa gehiagoren beharra dago. Hala ere, posible da amniozentesiak transmisiorako arrisku faktore gisa jokatzeko, arrisku hau ziurrenik nahiko txikia bada ere. Horrez gain, GIB koinfekzioa eta karga biral altua ( $>10^6$ /mL) TB errazten duten faktoreak dira. Haurdun hauei proba inbasiboren bat egin behar zaienean bereziki garrantzitsua izango da gaiaren inguruko ezjakintasuna adieraztea eta arrisku faktorerik ez dutenei arrisku hau bereziki baxua dela adieraztea.

Horrez gain, GIB koinfekzioa dutenei HAART tratamenduaren garrantzia azpimarratu behar zaie bi infekzioen transmisio arriskua modu nabarmenean jaisten duelako. Probaren aurretik karga biralaren detekzioa egitea ere aholkatzen da, horren arabera arriskua oso desberdina izango baita. Gainera, gogoan eduki behar da gaur egun ez dagoela haurdunaldian erabil daitekeen tratamendurik, beraz, transmisioa prebenitzeko onena haurdun geratu aurretik detektatu eta tratatzea izango litzateke.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Shulman LP, Elias S. Amniocentesis and chorionic villus sampling. West J Med. [Internet]. 1993; 159 (3): 260-8. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1011338/pdf/westjmed00073-0030.pdf>
2. Krapp M, Thomsen Y, Ludwig A, Enzensberger C, Kreiselmaier P. Ultraschall Med. [Internet]. 2017; 38 (1): 78-82. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830343/>
3. Okmen F, Ekici H, Hortu I, Imamoglu M, Arican D, Akin H, Sagol S. J Assist Reprod Genet. [Internet]. 2020; 37 (8): 2019-2024. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32440934/>
4. Mastroiacovo P, Botto LD, Cavalcanti DP, Lalatta F, Selicorni A, Tozzi AE, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case-control study. Am J Med Genet [Internet]. 1992; 44 (6): 856. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1481865/>
5. Olney RS, Khoury MJ, Alo CJ, Costa P, Edmonds LD, Flood TJ, et al. Increased risk for transverse digital deficiency after chorionic villus sampling: results of the United States Multistate Case-Control Study, 1988-1992. Teratology [Internet]. 1995; 51(1): 20. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7597654/>
6. Aniel-Quiroga MA, Fernández MR, Fraca M, Landa JM, López MA, López-Urrutia A, et al. Osakidetza. Programa de cribado prenatal de síndrome de down y otras anomalías cromosómicas (PCP). 2013. 63-64/74. Eskuragarri: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud\\_embarazo\\_s\\_down/es\\_def/adjuntos/](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud_embarazo_s_down/es_def/adjuntos/)



[Programa de Cribado Prenatal de Síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas .pdf](#)

7. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2003; (3): CD003252. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12917956/>
8. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* [Internet]. 1997; 350 (9079): 697-703. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9291904/>
9. C M Gosden. Amniotic fluid cell types and culture. *Br Med Bull*. [Internet]. 1983; 39 (4): 348-54. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6357346/>
10. Ducarme G, Ceccaldi P-F, Bernuau J, Luton D. Amniocentesis and viral risk (hepatitis B, C virus and HIV). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. [Internet]. 2009; 38 (6): 469-73. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19679409/>
11. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet*. [Internet]. 1986; 1(8493); 1287 .Eskuragarri: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673686912183>
12. Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwartz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. [Internet]. 1995; 172 (3): 868. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7892877/>
13. Andreasen E, Kristoffersen K. Incidence of spontaneous abortion after amniocentesis: influence of placental localization and past obstetric and gynecologic history. *Am J Perinatol*. [Internet]. 1989; 6(2): 268. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2653338/>

14. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio, Carcioppolo O, Gentili P, et al. Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure?. *Prenat Diagn.* [Internet] 1994; 14(9): 803. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7845887/>
15. Kong CW, Leung TN, Leung TY, Chan LW, Sahota DS, Fung TY, et al. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn.* [Internet]. 2006; 26(10):925. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16838383/>
16. Marthin T, Liedgren S, Hammer M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* [Internet]. 1997; 76 (8): 728. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9348248/>
17. Giorlandino C, Cignini P, Cini M, Brizzi C, Carcioppolo O, Milite V, et al. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat Diagn.* [Internet]. 2009; 29(6): 606. Eskuragarri: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-amniocentesis/abstract/6>
18. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn.* [Internet]. 2007; 27(10): 956. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17607664/>
19. Van Schoubroeck D, Verhaeghe J. Does local anesthesia at mid-trimester amniocentesis decrease pain experience? A randomized trial in 220 patients. *Ultrasound Obstet Gynecol.* [Internet]. 2000; 16(6): 536. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11169347/>
20. Harris A, Monga M, Wicklund CA, Robbins-Furman PJ, Strecker MN, Doyle NM, et al. Clinical correlates of pain with amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* [Internet]. 2004; 191 (2): 542. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15343234/>
21. Athanasiadis AP, Pantazis K, Goulis DG, Chatzigeorgiou K, Vaitisi V, Assimakopoulos E, et al. Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications.

- Prenat Diagn. [Internet]. 2009; (8): 761-5. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19412914/>
22. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe?. Am J Obstet Gynecol. [Internet]. 2004; 191 (2): 607-15. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15343248/>
23. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol. [Internet]. 2016; 48: 256-268. Eskuragarri: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15945#citedby-section>
24. Kong CW, Leung TN, Leung TY, Chan LW, Sahota DS, Fung TY, et al. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. Prenat Diagn. [Internet]. 2020; 26 (10): 925-930. Eskuragarri: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pd.1528>
25. Antsaklis A, Papantoniou N, Xygakis A, Mesogitis S, Tzortzis E, Michalas S. Genetic amniocentesis in women 20-34 years old: associated risks. Prenat Diagn. [Internet] 2000; 20 (3): 247. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10719331/>
26. Kappel B, Nielsen J, Brogaard Hansen K, Mikkelsen M, Therkelsen AJ. Spontaneous abortion following mid-trimester amniocentesis. Clinical significance of placental perforation and blood-strained amniotic fluid. Br J Obstet Gynaecol. [Internet] 1987; 94 (1): 50. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3814555/>
27. Kalogiannidis I, Prapa S, Dagklis T, Karkanaki A, Petousis S, Prapas Y, et al. Amniocentesis-related adverse outcomes according to placental location and risk factors for fetal loss after midtrimester amniocentesis. Clin Exp Obstet Gynecol. [Internet] 2011; 38(3): 239-42. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21995155/>
28. Hankins GD, Rowe J, Quirk JG Jr, Trubey R, Strickland DM. Significance of brown and/or green amniotic fluid at the time of second trimester genetic amniocentesis. Obstet Gynecol. [Internet]. 1984; 64(3): 353. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6205335/>

29. Zorn EM, Hanson FW, Greve LC, Phelps-Sandall B, Tennant FR. Analysis of the significance of discolored amniotic fluid detected at midtrimester amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* [Internet]. 1986; 154(6): 1234. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3717234/>
30. Hess LW, Anderson RL, Golbus MS. Significance of opaque discolored amniotic fluid at second-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol.* [Internet]. 1986; 67(1):44. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3940336/>
31. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis: a single center's 16 year experience. *Obstet Gynecol.* [Internet]. 2008; 111(3): 589. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18310360/>
32. Isada NB, Koppitch FC 3rd, Johnson MP, Evans MI. Does the color of amniotic fluid still matter?. *Fetal Diagn Ther.* [Internet]. 1990; 5(3-4):165. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2130841/>
33. Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, Halbasch G, Stephens JD, Hall BD. Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocentesis. *N Engl J Med.* [Internet]. 1979; 300(4):157. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/153471/>
34. Cassell GH, Davis RO, Waites KB, Brown MB, Marriott PA, Stagno S, Davis JK. Isolation of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* from amniotic fluid at 16-20 weeks of gestation: potential effect on outcome of pregnancy. *Sex Transm Dis.* [Internet]. 1983; 10(4Suppl): 294. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6665671/>
35. Gray DJ, Robinson HB, Malone J, Thomson RB Jr. Adverse outcome in pregnancy following amniotic fluid isolation of *Ureaplasma urealyticum*. *Prenat Diagn.* [Internet]. 1992; 12 (2):111. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1553356/>
36. Perni SC, Vardhana S, Korneeva I, Tuttle SL, Paraskevas LR, Chasen ST, et al. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in midtrimester amniotic fluid: association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome. *Am J Obstet*

Gynecol. [Internet]. 2004; 191 (4): 1382. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15507969/>

37. Nguyen DP, Gerber S, Hohlfeld P, Sandrine G, Witkin SS. Mycoplasma hominis in mid-trimester amniotic fluid: relation to pregnancy outcome. J Perinat Med. [Internet]. 2004;32(4): 323. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15346817/>

38. Berg TG, Philpot KL, Welsh MS, Sanger WG, Smith CV. Ureaplasma/Mycoplasma-infected amniotic fluid: pregnancy outcome in treated and nontreated patients. J Perinatol. [Internet]. 1999; 19(4):275. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10685238/>

39. Horowitz S, Mazor M, Romero R, Horowitz J, Glezerman M. Infection of the amniotic cavity with Ureaplasma urealyticum in the midtrimester of pregnancy. J Reprod Med. [Internet]. 1995; 40(5): 375. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7608879/>

40. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The US National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. N Engl J Med. [Internet]. 1992; 327(9): 594. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1640952/>

41. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Elesh RH, Beaird JA, Waldee JK. Initiating a chorionic villus sampling program. Relying on placental location as the primary determinant of the sampling route. J Reprod Med. [Internet]. 1990; 35(10): 964-8. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2246764/>

42. Sileo FG, Curado J, Bhide A. A survey of current clinical practice of chorionic villus sampling. Prenat Diagn. [Internet]. 2019; 39(4):299. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30682214/>

43. B Brambati, A Lanzani, L Tului. Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling: efficiency and risk evaluation of 2.411 cases. Am J Med Genet. [Internet]. 1990; 35(2):160-4. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2309752/>

44. Stergiotou I, Borobio V, Bennasar M, Goncé A, Mula R, Nuruddin M, et al. Transcervical chorionic villus sampling: a practical guide. *J Matern Fetal Neonatal Med.* [Internet]. 2016; 29(8):1244-51. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067265/>
45. Smidt-Jensen S, Philip J, Zachary JM, Fowler SE, Nørgaard-Pedersen B. Implications of maternal serum alpha-fetoprotein elevation caused by transabdominal and transcervical CVS. *Prenat Diagn.* [Internet]. 1994; 14(1):35. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7514289/>
46. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Analgesia for amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2011. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071854/>
47. Sileo FG, Curado J, Bhide A. A survey of current clinical practice of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* [Internet]. 2019; 39(4): 299. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30682214/>
48. Young C, von Dadelszen P, Alfirevic Z. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2013. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440775/>
49. von Dadelszen P, Sermer M, Hillier J, Allen LC, Fernandes BJ, Johnson JA, Shime J, Winsor EJ, Ryan G. A randomised controlled trial of biopsy forceps and cannula aspiration for transcervical chorionic villus sampling. *BJOG.* [Internet]. 2005; 112(5):559. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15842277/>
50. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De la Ronda S, Farine D, et al. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can.* [Internet]. 2003; 35(9): 765. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12970812/>
51. Wojcik MH, Reimers R, Poorvu T, Agrawal PB. Genetic diagnosis in the fetus. *J Perinatol.* [Internet]. 2020; 40: 997-1006. Eskuragarri: <https://www.nature.com/articles/s41372-020-0627-z#citeas>

52. Hahnemann JM, Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS)—diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986-1992. *Prenat Diagn.* [Internet]. 1997; 17(9):801-20. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9316125/>
53. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2017; 9: CD003252. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28869276/>
54. Gold RB, Goyert GL, Schwartz DB, Evans MI, Seabolt LA. Conservative management of second-trimester post-amniocentesis fluid leakage. *Obstet Gynecol.* [Internet]. 1989; 74 (5): 745. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2812651/>
55. Devlieger R, Millar LK, Bryant-Greenwood G, Lewi L, Deprest JA. Fetal membrane healing after spontaneous and iatrogenic membrane rupture: a review of current evidence. *Am J Obstet Gynecol.* [Internet]. 2006; 195 (6): 1512. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1665653/>
56. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* [Internet]. 2000; 183 (4): 937-9. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11035342/>
57. Simpson JL, Socol ML, Aladjem S, Elias S. Normal fetal growth despite persistent amniotic fluid leakage after genetic amniocentesis. *Prenat Diagn.* [Internet] 1981; 1(4):277. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7346829/>
58. Crane JP, Rohland BM. Clinical significance of persistent amniotic fluid leakage after genetic amniocentesis. *Prenat Diagn.* [Internet] 1986; 6 (1):25. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3952058/>
59. Levine D, Callen PW, Pender SG, McArdle CR, Messina L, Shekhar A, et al. Chorioamniotic separation after second-trimester genetic amniocentesis: importance and frequency. *Radiology.* [Internet] 1998; 209(1):175-81. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9769829/>

60. Sant-Cassia LJ, MacPherson MB, Tyack AJ. Midtrimester amniocentesis: is it safe? A single centre controlled prospective study of 517 consecutive amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol.* [Internet] 1984; 91(8):736. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6380566/>
61. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Infant morbidity following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG.* [Internet]. 2005; 112(4): 394-402. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15777434/>
62. Baird PA, Yee IML, Sadovnick AD. Population-based study of long-term outcomes after amniocentesis. *Lancet* [Internet]. 1994; 344 (8930): 1134-1136. Eskuragarri: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(94\)90635-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(94)90635-1/fulltext)
63. Vedantam R, Douglas DL. Congenital dislocation of the knee as a consequence of persistent amniotic fluid leakage. *Br J Clin Pract.* [Internet] 1994; 48(6):342. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7848807/>
64. Giorlandio C, Bilancioni E, D'Alessio P, Muzii L. Risk of iatrogenic fetal infection at prenatal diagnosis. *Lancet.*[Internet] 1994; 343 (8902): 922. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7908387/>
65. Minola E, Maccabruni A, Pacati I, Martinetti M. Amniocentesis as a possible risk factor for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology.* [Internet] 2001; 33(5): 1341. Eskuragarri: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1053/jhep.2001.01033051e02>
66. Winsor EJ, Tomkins DJ, Kalousek D, Farrell S, Wyatt P, Fan YS, et al. Cytogenetic aspects of the Canadian early and mid-trimester amniotic fluid trial (CEMAT). *Prenat Diagn.*[Internet]1999;19(7):620.Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10419609/>
67. Bui TH, Iselius L, Lindsten J. European collaborative study on prenatal diagnosis: mosaicism, pseudomosaicism and single abnormal cells in amniotic fluid cell cultures. *Prenat Diagn.* [Internet] 1984; 4 (145). Eskuragarri:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6463032/>



68. Hsu LY, Kaffe S, Jenkins EC, Alonso L, Benn PA, David K, et al. Proposed guidelines for diagnosis of chromosome mosaicism in amniocytes based on data derived from chromosome mosaicism and pseudomosaicism studies. *Prenat Diagn.* [Internet] 1992; 12(7):555. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1508847/>
69. Lindgren P, Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Invasive procedures for fetal karyotyping: no cause of subsequent gestational hypertension or pre-eclampsia. *BJOG.* [Internet] 2010; 117(11):1422. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21126321/>
70. Mazza V, Pati M, Bertucci E, Cani C, Latella S, Gargano G, et al. Second trimester amniocentesis is not a risk factor for very low birth weight and extremely low birth weight. *ISRN Obstet Gynecol.* [Internet] 2011; 2011:313206. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21837280/>
71. Cederholm M, Haglund, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG.* [Internet] 2003; 110(4): 392. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699801/>
72. Van den Berg C, Van Opstal D, Polak-Knook J, Galjaard RJ. (Potential) false-negative diagnoses in chorionic villi and a review of the literature. *Prenat Diagn.* [Internet] 2006; 26(5):401. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16538702/>
73. Los FJ, van Den Berg C, Wildschut HI, Brandenburg H, den Hollander NS, Schoonderwaldt EM, et al. The diagnostic performance of cytogenetic investigation in amniotic fluid cells and chorionic villi. *Prenat Diagn.* [Internet] 2001; 21(13): 1150. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11787042/>
74. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, de la Cruz FF, Desnick RJ, Golbus MS, et al. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N England J Med.* [Internet] 1989; 320(10): 609-17. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2645520/>
75. Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, Crain JL, Wilson JM, et al. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in

humans. Hum Reprod Update. [Internet] 2014. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667481/>

76. Sikkema-Raddatz B, Bouman K, Verschuuren-Bemelmans CC, Stoepker M, Mantingh A, Beekhuis JR, et al. Prenat Diagn. [Internet] 2000. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113906/>

77. Philips OP, Tharapel AT, Lerner JL, Park VM, Wachtel SS, Shulman LP. Risk of fetal mosaicism when placental mosaicism is diagnosed by chorionic villus sampling. Am J Obstet Gynecol. [Internet] 1996; 174(3): 850-5. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8633655/>

78. Malvestiti F, Agrati C, Grimi B, Pompilii E, Izzi C, Martinoni L, et al. Interpreting mosaicism in chorionic villi: results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. Prenat Diagn. [Internet] 2015; 35(11): 1117. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26213308/>

79. Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. Prenat Diagn. [Internet] 2006; 26(5): 428. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16557641/>

80. Neiswanger K, Hohler PM, Hively-Thomas LB, McPherson EW, Hogge WA, Surti U. Variable outcomes in mosaic trisomy 16: five case reports and literature analysis. Prenat Diagn. [Internet] 2006; 26(5): 454-61. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16557642/>

81. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, et al. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. Lancet. [Internet] 1992; 340 (8830): 1237. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1359317/>

82. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain PF, MacKenzie IZ, Morriss-Kay GM, Huson SM. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. Lancet [Internet]. 1994; 343 (8905): 1069-71. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7909100/>

83. Firth H. Chorion villus sampling and limb deficiency—cause or coincidence?. *Prenat Diagn.* [Internet] 1997; 17 (13):1313. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9509548/>
84. Moise KJ, Carpenter RJ Jr. Increased severity of fetal hemolytic disease with known rhesus alloimmunization after first-trimester transcervical chorionic villus biopsy. *Fetal Diagn Ther.* [Internet] 1990; 5(2):76. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2130832/>
85. Wapner RJ. Chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol Clin North Am.* [Internet] 1997; 24(1): 83. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9086520/>
86. López M, Coll O. Chronic viral infections and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations. *Fetal Diagn Ther.* [Internet] 2010; 28(1):1-8. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558971/>
87. Hogge WA, Schonberg SA, Golbus MS. Chorionic villus sampling: experience of the first 1000 cases. *Am J Obstet Gynecol.* [Internet] 1986; 154(6): 1249-52. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3717235/>
88. Brambati B, Oldrini A, Ferrazzi E, Lanzani A. Chorionic villus sampling: an analysis of the obstetric experience of 1.000 cases. *Prenat Diagn.* [Internet] 1987; 7(3): 157-69. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3588536/>
89. Minna T, Mika G, Tina L, Marjo M, Sture A, Olavi Y, et al. Risk for placental abruption following amniocentesis and chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* [Internet] 2011; 31(4):410. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21413037/>
90. Grobman WA, Auger M, Shulman LP, Elias S. The association between chorionic villus sampling and preeclampsia. *Prenat Diagn* [Internet]. 2009; 29 (8): 800-3. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19455602/>
91. Adusumalli J, Han CS, Beckham S, Marguerite LB, Williams J III. Chorionik villus sampling and risk for hypertensive disorders of pregnancy [Internet]. 2007; 196 (6): 591. Eskuragarri: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(07\)00305-5/references](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(07)00305-5/references)

92. Shirazi M, Rabiei M, Rahimi F, Niroomanesh S, Golshahi F eta Eftekhar Yazdi M. Does Chorionic Villus Sampling increase the risk of preeclampsia or gestational hypertension?. *Int J Prev Med* [Internet]. 2019; 10: 24. Eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390426/>
93. Schaap AH, van der Pol HG, Boer K, Leschot NJ, Wolf H. Long-term follow-up of infants after transcervical chorionic villus sampling and after amniocentesis to compare congenital abnormalities and health status. *Prenat Diagn*. [Internet] 2002; 22(7):598. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124696/>
94. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Infant morbidity following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG*. [Internet] 2005; 112(4): 394. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15777434/>
95. Munduko Osasun Erakundea. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections. 2021. Eskuragarri: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240027077>
96. Gagnon A, Davies G, Wilson RD, GENETICS COMMITTEE. Prenatal Invasive Procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or Human Immunodeficiency Virus Infections. *JOGC*. [Internet] 2014; 36(7): 648-653. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25184985/>
97. Society for maternal-fetal medicine, Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol*. [Internet] 2016; 214(1):6-14. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26454123/>
98. Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol*. [Internet] 2016; 22(4): 1382-92. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819507/>

99. Valladares G, Chacaltana A, Sjogren MH. The management of HCV-infected pregnant women. *Ann Hepatol.* [Internet] 2010; 9 Suppl: 92-7. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20714003/>
100. Dibba P, Cholankeril R, Li AA, Patel M, Fayek M, Dibble C, et al. Hepatitis C in pregnancy. *Diseases.* [Internet] 2018; 6(2):31. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29702563/>
101. Tjoa ML, Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, Bianchi DW, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress and the release of cell-free feto-placental DNA. *Am J Pathol.*[Internet]2006;169(2):400.Eskuragarri:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16877342/>
102. Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.*[Internet]2016;6(1):e010002.Eskuragarri:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26781507/>
103. Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG.* [Internet] 2017; 124(1): 32. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27245374/>
104. Iwarsson E, Jacobsson B, Dagerhamn J, Davidson T, Bernabé E, Heibert Arnlind M. Analysis of cell-free fetal DNA in maternal blood for detection of trisomy 21,18 and 13 in a general pregnant population and in a high risk population- a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* [Internet] 2017; 96(1):7. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27779757/>
105. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* [Internet] 2015; 45(3): 249-66. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25639627/>

106. Yaron Y. The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenat Diagn.* [Internet] 2016; 36(5): 391-6. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26941176/>
107. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonios F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* [Internet] 2015; 45(1): 16-26. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25042845/>
108. Niederstrasser SL, Hammer K, Möllers M, Falkenberg MK, Schmidt R, Steinhard J, et al. Fetal loss following invasive prenatal testing: a comparison of transabdominal chorionic villus sampling, transcervical chorionic villus sampling and amniocentesis. *J. Perinat. Med.* [Internet] 2016; 45(2): 193-198. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27416616/>
109. Bakker M, Birnie E, Robles de medina P, Sollie KM, Pajkrt E. Total pregnancy loss after chorionic villus sampling and amniocentesis: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* [Internet] 2017; 49:599-606. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27255564/>
110. Malan V, Bussières L, Winer N, Jais JP, Baptiste A, Le Lorc'h M, et al. Effect of cell-free DNA screening vs direct invasive diagnosis on miscarriage rates in women with pregnancies at high risk of trisomy 21. *JAMA.* [Internet] 2018; 320(6): 557-565. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30120476/>
111. Beta J, Zhang W, Geris S, Kostiv V, Akolekar R. Procedure-related risk of miscarriage following chorionic villus sampling and amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* [Internet] 2019; 54: 452 - 457. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977213/>
112. Gil MM, Molina FS, Rodríguez-fernández M, Delgado L, Carrillo MP, Jani J, et al. New approach for estimating risk of miscarriage after chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol.* [Internet] 2020; 56:656-663. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32281125/>

113. Pol S, Corouge M, Fontaine H. Hepatitis B virus infection and pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. [Internet] 2011; 35(10):618-22. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21659015/>
114. Han Z, Zhang Y, Bai X, Yin Y, Xu C, Hou H. Mother-to-child transmission of hepatitis B virus after amniocentesis: A retrospective matched cohort study. *Prenat Diagn*. [Internet]. 2019; 39(6): 431-440. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30916399/>
115. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol*. [Internet]. 2014; 60(3): 523-9. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24269471/>
116. Floridia M, Masuelli G, Meloni A, Cetin I, Tamburrini E, Cavaliere, et al. Amniocentesis and chorionic villus sampling in HIV-infected pregnant women: a multicentre case series. *BJOG*. [Internet]. 2016; 124(8):1218-1223. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27319948/>
117. Cimpoica B, Panaitescu AM, Gica N, Veduta A, Ciobanu A. Risk of vertical transmission of chronic viral infections after invasive prenatal procedures. *VM*. [Internet]. 2022; 96 (3). Eskuragarri: [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_polska/article/view/GP.a2021.0196/64408](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.a2021.0196/64408)
118. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. [Internet]. 1994; 331 (18): 1173-80. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7935654/>
119. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril*. [Internet]. 2015; 103(5): 1136-43. Eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25934599/>